MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

LUDOVIC PĂUN

INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNO-DEFICIENȚEI UMANE (HIV)

EDITURA MEDICALĂ

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII
OFICIUL CENTRAL FARMACEUTIC

INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

Prof. dr. Ludovic Păun

CLINICA DE BOLI INFECȚIOASE ȘI TROPICALE
SPITALUL „dr. V. BABEȘ" IMF – BUCUREȘTI

EDITURA MEDICALĂ • BUCUREȘTI, 1988

CUPRINS

	Pag.
1. Introducere	7
2. Locul sindromului de imunodeficienţă umană cîştigată printre alte sindroame de deficit imunitar	18
3. Etiopatogenia infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)	20
3.1. Etiologia	20
3.1.1. Clasificarea retrovirusurilor	20
3.1.2. Retrovirusurile umane	21
3.2. Patogenia	28
3.2.1. Modul de producere al infecţiei şi ciclul de replicare al HIV în organismul uman	28
3.2.2. Consecinţele dezvoltării infecţiei cu HIV asupra organismului uman	29
4. Epidemiologie	41
4.1. Dimensiunile infecţiei în lume	41
4.2. Sursa de infecţie	45
4.3. Căile de transmitere a infecţiei	45
4.4. Receptivitatea la infecţie	50
4.5. Grupele de risc	50
4.6. Dinamica epidemiologică actuală a infecţiei cu HIV	54
5. Manifestările clinice în infecţia cu HIV	61
5.1. Clasificarea infecţiei cu HIV	62
5.2. Infecţia acută	63
5.3. Limfadenopatia persistentă generalizată	64
5.4. Alte boli	65
6. Particularităţile manifestărilor clinice ale infecţiei cu HIV la nou-născuţi şi copii	75
7. Diagnosticul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)	77
7.1. Diagnosticul etiologic	77
7.2. Tulburările induse de replicarea virusului	85
7.3. Prognosticul	88
8. Stadiul actual în terapia infecţiei cu HIV	90
8.1. Medicamente care inhibă replicarea HIV (terapia etiologică)	91
8.2. Medicamente care restabilesc funcţia sistemului imun	97
8.3. Medicamente pentru terapia infecţiilor oportuniste	101
8.4. Terapia antitumorală	102
9. Vaccinarea împotriva infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)	105
9.1. Strategia de preparare a vaccinurilor	106
9.2. Cercetări în perspectivă cu privire la prepararea vaccinului anti-HIV	108
10. Controlul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) în cursul acordării asistenţei medicale	111
11. Metodologia supravegherii evoluţiei infecţiei cu HIV în populaţie	116
12. Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) în România	119
Instrucţiuni privind măsurile de prevenire şi combatere ale infecţiei cu HIV	124
Anexe	135

CONTENTS

	Page
1. Introduction	13
2. The place of human acquired immunodeficiency syndrome among the other immune deficiency syndromes	18
3. Etiopathogeny of human-immunodeficiency-virus (HIV) infection	20
3.1. Etiology	20
3.1.1. Classification of retroviruses	20
3.1.2. Human retroviruses	21
3.2. Pathogeny	28
3.2.1. The way the infection is produced. Replication cycle of HIV within the human body	28
3.2.2. Consequences of HIV infection upon the human body	29
4. Epidemiology	41
4.1. Extension of infection throughout the world	41
4.2. Source of infection	45
4.3. Ways of transmitting infection	45
4.4. Receptivity to infection	50
4.5. Risk groups	50
4.6. Present epidemiologic dynamics of HIV infection	54
5. Clinical manifestations in HIV infection	61
5.1. Classification of HIV infection	62
5.2. Acute infection	63
5.3. Generalized persistent limphadenopathy	64
5.4. Other diseases	65
6. Peculiarities of clinical manifestations of HIV infection in the newborn and the child	75
7. Diagnosis of HIV infection	77
7.1. Etiologic diagnosis	77
7.2. Disturbances induced by HIV replication	85
7.3. Prognosis	88
8. Present stage of therapy in HIV infection	90
8.1. Drugs which inhibit HIV replication (etiologic therapy)	91
8.2. Drugs which help recovering the function of the immune system	97
8.3. Drugs for fighting opportunistic infections	101
8.4. Antitumoural therapy	102
9. Vaccination against the human immunodeficiency virus (HIV)	105
9.1. Strategy of vaccine preparation	106
9.2. Prospective researches as to anti-HIV vaccine preparation	108
10. Control of HIV infection when providing medical assistance	111
11. Methodology of surveying the course of HIV infection in a given population	116
12. The infection with HIV in Romania	119
Instructions as to the prevention and fighting steps to be taken against HIV infection	124
Annexes	135

1. INTRODUCERE

În ultimii ani comunitatea internațională este marcată major de dezvoltarea a trei epidemii (J. Mann): a) epidemia infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV); b) epidemia cazurilor de SIDA/AIDS, manifestare clinică finală a infecției cu HIV în care, în organismul uman imunodeprimat, se dezvoltă infecții oportuniste (virale, bacteriene, parazitare, fungice) și tumori; c) epidemia implicațiilor socio-economice ale infecției cu HIV. Geneza acestor epidemii decurge din particularitățile virusului imunodeficienței umane: retro- și lentivirus, transmis în principal pe cale sexuală, dotat cu limfotropism și neurotropism și o excepțională dinamică antigenică.

Din punct de vedere medical, infecția cu virusul imunodeficienței umane, HIV este dominată, în stadiul actual, de evoluția invariabilă (sau aproape invariabilă) către deces a celor infectați; din punct de vedere economic de infectarea selectivă a persoanelor între 20—50 ani, vîrsta cea mai productivă și de costul enorm al tratamentului bolnavilor; implicații sociale nebănuite decurg îndeosebi, din evoluția asimptomatică îndelungată (ani de zile, în medie 5 ani) a infecției, timp în care cel infectat transmite infecția fără să fie conștient de gravitatea actului pe care-l comite.

Difuziunea infecției cu HIV în populație ia proporții medico-sociale majore, cărora comunitatea internațională nu a fost pregătită să le facă față; efortul internațional conjugat, în organizarea căruia OMS-ului i-a fost acordată misiunea coordonatoare, se desfășoară, încă, cu rezultate departe de a fi pe măsura așteptărilor.

În același timp cumularea rezultatelor cercetărilor fundamentale în domeniul retrovirusurilor umane a dus la lărgirea sferei de cunoștințe fundamentale (etiologie și patogenie) și a celor aplicative (diagnostic și terapia etiologică), ca și la sistematizarea manifestărilor clinice induse de retrovirusurile umane. Încă de pe acum se constituie un domeniu nou, de patologie umană „Infecțiile cu retrovirusurile umane".

S-au stabilit, de asemenea, punți de legătură între HIV și HBV (virusul hepatitei B), un virus localizat dominant în sînge, transmis prin sînge, manevre sîngerînde, și pe cale sexuală, care posedă unele caractere biologice comune cu HIV: mecanism comun de integrare în genomul celular și, fără să extindem forțat similitudinile, o evoluție în comun a istoriei naturale a celor două virusuri dacă se va dovedi rolul de cofactor al HBV în dezvoltarea SIDA/AIDS.

Aceste aspecte și multe altele au constituit subiectul a trei conferințe internaționale care au avut loc în SUA (1985 la Atlanta și 1987 la Washington) și în Franța (1986 — Paris). Conferința de la Atlanta, în ciuda faptului că urma la mai mult de un an de la descoperirea și identificarea HIV și coincidea cu desfășurarea în SUA a unui larg test de screening *național pentru detectarea anticorpilor împotriva virusurilor SIDA/AIDS caracteriza situația ca: „Un șoc vădit, neîndoielnic", Comunitatea științifică medicală abia lua cunoștință de realitate, organele de sănătate publică, medicii, care practicau în epicentrul epidemiei, intuiau că noul virus va juca un rol înspăimîntător, dominant în societate, pînă cînd va putea fi pus sub control. Participanții la Conferința de la Atlanta aveau impresia că informațiile fascinante despre HIV și boala, pe care o determină, erau într-o măsură exagerate iar atenția publicului era concentrată, aproape în întregime, asupra unor detalii ca riscul reprezentat de transfuziile de sînge, sau preponderența homosexualilor și a consumatorilor de droguri i.v. printre persoanele infectate. Se contura perspectiva ca SIDA/AIDS să constituie o prezență importantă în asistența medicală, sănătatea publică și relațiile sociale.*

Atmosfera la cea de-a doua conferință (Paris-Franța 1986) a trecut de la șoc la o tristețe profundă. Spectrul epidemiei, extins asupra unor teritorii întinse din lume, începuse să ia forme amenințătoare și bolile asociate cu HIV_1 se manifestau variat: „Slim diseases" în Africa de Est și nenumărate sindroame neurologice au fost adăugate pe lista manifestărilor clinice din infecția cu HIV la bolnavii din Europa și America; a devenit clar, că virusul infectează, adesea, direct creierul determinînd sindroame debilitante neurologice, ca demența subacută. Neurotropismul, adăugat la limfotropismul față de limfocitele T_4 (coordonatoare ale răspunsului imun) au făcut din cercetările pentru descoperirea agenților terapeutici un domeniu dominat de rezultate deopotrivă descurajatoare și încurajatoare. Necesitatea traversării barierei hematoencefalice de către chimioterapicele anti-HIV a limitat numărul candidaților la terapia etiologică. Mai rău, s-a conturat ideea că estimările inițiale au stabilit o durată a incubației cu mult mai scurtă decît realitatea, ceea ce a dus la concluzia că numărul celor infectați, potențial viitori bolnavi, este mult mai mare decît a fost apreciat la început.

Incertitudinea datelor privind dezvoltarea epidemiei, precum și părerile contradictorii au făcut ca la conferința de la Paris, să fie dificil de apreciat dimensiunile epidemiei sau să se întrezărească semne de progres în lupta împotriva HIV.

În contrast cu atmosfera de la Conferința a II-a, cea de a treia Conferință asupra SIDA/AIDS, care a avut loc la Washington între 1—5 iunie 1987, și-a desfășurat lucrările într-un spirit de optimism limitat, subliniind progresele obținute în toate domeniile de cercetare.

Progresele în științele biomedicale și epidemiologice au fost confirmate pe căi diferite, în cursul desfășurării conferinței. A fost, de asemenea, confirmat rolul primordial al educației în limitarea transmiterii infecției în etapa actuală și în următorii ani, întrucît tratamentul etiologic și vaccinul vor mai întîrzia mulți ani pînă la introducerea în practică. Domeniile cele mai importante abordate au fost: Epidemiologia infecției cu HIV și SIDA/AIDS; Istoria naturală a infecției cu HIV; Măsurile de sănătate publică pentru prevenirea și controlul SIDA/AIDS; Screening-*ul sîngelui în scopul prevenirii infecției; Îngrijirea*

bolnavilor și tratamentul; Imunologia și Virologia; Aspecte sociale, comportamentale, etice și legale ale epidemiei.

Între 12—16 iunie 1988 și-a desfășurat lucrările la Stockholm în Suedia, cea de-a IV-a Conferință Internațională asupra SIDA/AIDS — care și-a intitulat sugestiv secțiunile de lucru:

A. Virologie: de la biologia moleculară la izolarea virusului.

B. Patogenie-Imunologie: de la moleculele receptor la oncologie și neurologie.

C. Terapia antivirală: de la chimie la testări clinice.

D. Epidemiologie: de la modele matematice la studii de prevalență.

E. Probleme în țările în curs de dezvoltare: de la seroepidemiologie la sănătate publică.

F. Prevenire: de la vaccin la informație și educație sexuală.

G. Manifestări clinice: de la transplantul de măduvă osoasă la sindroamele clinice.

H. Aspecte psiho-sociale: de la neuropsihiatrie la consumatorii de droguri intravenos, modificarea comportamentului și educația sanitară.

I. Ocrotirea sănătății și societatea: de la strategia planificării și studiile impactului asupra societății la îngrijiri medicale.

Între 8—10 martie 1988 a fost organizată la Londra, de către Școala de Medicină Tropicală și Organizația Mondială a Sănătății — Prima Conferință Internațională asupra impactului global al SIDA/AIDS, la care au fost abordate următoarele teme: HIV și SIDA/AIDS astăzi; Impactul economic; Controlul epidemic și libertatea individuală; Demografia și pandemia SIDA/AIDS; Impactul social al infecției cu HIV și SIDA/AIDS; Politica națională și internațională, prevenirea infecției cu HIV.

Evocarea efortului depus la fiecare Conferință internațională asupra descifrării necunoscutelor infecției cu HIV subliniază fără dubii solidaritatea umană, în general, a cercetătorilor științifici din domeniul științelor medicale, în special, în fața amenințătoarei prezențe a virusului imunodeficienței umane.

*

* *

Cu toate progresele realizate în cercetarea diferitelor aspecte ale infecției cu HIV, în multe domenii persistă controverse, dovadă certă a limitelor cunoașterii umane, dar și a neobositei sete de cunoaștere a oamenilor. În această privință păstrăm un optimism robust, singura atitudine care poate sta la baza limitării și apoi a eliminării consecințelor generate de infecția cu HIV.

Acceptînd generalizările, inclusiv localizarea geografică și în timp, cu privire la bazele epidemiologice și efectele devastatoare ale infecției asupra organismului uman, reținem și ideile cuprinse într-un articol publicat încă în anul 1986 în Bull. Acad. Nat. Méd. din Franța sub semnătura Prof. Maurice Payet, un cunoscător în detaliu al patologiei din zona tropicală africană, intitulat sugestiv; „Les ambiguïtés du SIDA".

Dintre opiniile exprimate în acest articol sînt de reținut două;

1. Simptomatologia infecției cu HIV, inclusiv forma severă SIDA/AIDS a fost întîlnită (deși cu o frecvență redusă) cu mult timp în urmă în zona tropicală africană, simptomatologie însoțită de depresiune imună și tablou histologic ganglionar similar cu cel descris în SIDA/AIDS. Aceste observații clinice și

imunologice au fost reactualizate cu ocazia prezentării, de către medicii belgieni, a unor bolnavi, cooperanți belgieni în Zair, la Spitalul Claude Bernard din Paris.

2. Cealaltă se referă la localizarea geografică a HIV deopotrivă în toate zonele intertropicale (nu numai Africa).

Un al doilea articol concentrează un schimb de opinii (între cinci specialiști din SUA), publicat sub titlul: AIDS. Questions and Controversies — A Panel Discution in Seminars in Hematology.

Autorii deschid discuția pornind de la o emisiune de televiziune în care se aprecia că în SUA există un mare risc de a se transmite infecția cu HIV prin sîngele transfuzat. Răspunsul grupului de specialiști confirmă faptul că numai 1—2% din cazurile de SIDA/AIDS pot fi atribuite sîngelui transfuzat și că 97% dintre donatorii de sînge purtători de HIV pot fi eliminați prin controlul sîngelui (detectarea de anticorpi anti-HIV). De asemenea se consideră că tratamentul termic al factorului VIII este foarte eficace în inactivarea virusului.

A doua problemă supusă discuției se referă la difuziunea heterosexuală a infecției apreciată prin procentele de seropozitivitate pentru HIV, printre solicitanții (bărbați și femei) pentru serviciul militar. Sînt acceptate două idei: procentul cel mai ridicat de seropozitivitate (egal pentru bărbați și femei) se întîlnește în New York City, Washington D.C. și San Francisco, fiind mai mare cu 1% și că difuziunea infecției pe cale heterosexuală reprezintă cel de-al treilea val epidemic (după homosexuali — primul val, consumatorii de droguri i.v. — al doilea val), o probă de necontestat a difuziunii continue a infecției în întreaga populație, în special a celei tinere active.

Dacă screening-*ul premarital trebuie sau nu să fie introdus, a constituit o problemă larg dezbătută la care răspunsul a rămas încă neformulat, dar majoritatea opiniilor sînt pentru introducerea acestuia. În același timp, supunînd discuției* screening-*ul donărilor de sînge pentru HTLV I, participanții subliniază că nu sînt încă pregătiți pentru a răspunde care sînt rațiunile pentru introducerea* screening-*ului total.*

Discuția asupra transmiterii infecției cu HIV de la bărbat la femeie și de la femeie la bărbat, ca și de la mamă la făt, s-a încheiat cu următoarele concluzii: transmiterea de la mamă infectată la făt se produce într-un procent înalt, iar cu privire la transmiterea între sexe s-a precizat că aceasta are importanță limitată. În transmiterea heterosexuală s-a acordat o atenție particulară existenței sau nu, la momentul raporturilor sexuale, a unor leziuni ale mucoaselor genitale care sporesc riscul transmiterii infecției. Informarea partenerului sexual despre seropozitivitate constituie un act elementar, obligatoriu.

Răspunsul cu privire la transmiterea infecției cu HIV de către insecte a fost în unanimitate negativ.

Pe baza supravegherii unor loturi importante (342 și peste 1 000) de personal medical care a suferit înțepături accidentale cu ace infectate s-a ajuns la concluzia că riscul infectării cu HIV este foarte mic; cu toate că riscul este mic, el există, și trebuie asigurate condițiile de protecție. Procentul de seroconversie, după transfuzia unui sînge pozitiv (în 6 săptămîni pînă la 3 luni) este mare; nu sînt studii suficiente în prezent pentru a putea aprecia constituirea SIDA/AIDS după seroconversie.

Am prezentat aceste opinii cu totul limitate la unele aspecte ale infecției cu HIV din dorința de a sensibiliza cititorii asupra faptului că, dimensiunile, manifestările clinice, diagnosticul și terapia infecției cu HIV se conturează con-

comitent cu efortul enorm de informare — educație, pe care-l desfășoară comunitatea internațională în speranța cîștigării de timp pentru obținerea de mijloace terapeutice eficiente împotriva HIV și mai ales a vaccinului.

Prețul biologic, pe care societatea actuală îl plătește infecției cu HIV, este amplificat de costul îngrijirilor medicale și pierderile economice și, toate acestea în mare măsură datorită unui comportament social, în particular sexual, care favorizează difuziunea infecției cu HIV.

Lupta încrîncenată cu virusul imunodeficienței umane (HIV) trebuie desfășurată cu calm și tehnicitate, înțelegere și solicitudine pentru cei infectați, fără măsuri de ostracizare dar cu fermitate în ceea ce privește respectarea de către aceștia a comportamentului protectiv față de persoanele neinfectate.

Libertățile individuale și confidențialitatea nu pot prevala asupra dreptului individului și al societății în întregime de a se apăra împotriva acestei teribile infecții ce se transmite pe căi cunoscute și care pot fi limitate în capacitatea lor de a difuza infecția.

Particularitățile structurale și patogenice ale virusului imunodeficienței umane, HIV, pluralitatea etiologică (HIV_1, HIV_2, HTLV IV,...?), caracterul de retro- și lentivirus și extraordinara dinamică antigenică constituie obstacole pe care cercetătorii din domeniul patologiei virale nu au reușit încă să le depășească în tentativa lor de a obține un chimioterapic antiviral eficient și bine tolerat și a vaccinului. Dacă în privința celui dintîi, a unui chimioterapic antiviral, opiniile cercetătorilor acordă (în urma rezultatelor obținute) credit Azidothimidinei (AZT) și au în vedere alte preparate deopotrivă active, care să traverseze bariera hematoencefalică și mai puțin toxice, în privința vaccinului optimismul este mai puțin robust.

Tratamentul infecțiilor oportuniste (virale, bacteriene, parazitare și fungice) și al tumorilor este grevat de deteriorarea masivă a apărării imune, pe care metodele de transplant (de măduvă osoasă) și terapia cu imunomodulante nu au reușit s-o restabilească funcțional.

Desfășurarea luptei pentru limitarea extinderii infecției cu HIV se bazează pe informare și educație în vederea realizării unui comportament social în primul rînd, sexual în mod deosebit, al tinerilor care-și încep viața sexuală, care să le permită desfășurarea funcțiilor biologice umane în condiții de protecție împotriva infecției cu HIV: acest obiectiv este posibil de atins și va fi realizat.

Dintotdeauna, corpul medical a fost și este expus pericolului contractării unor infecții, în prezent și la infecția cu HIV. Protecția corpului medico-sanitar, deși dificilă, este posibilă și va fi realizată în acord cu normele internaționale de protecție a personalului sanitar împotriva infecției cu HIV. Experiența milenară a omenirii arată că aceasta a găsit soluții celor mai grele probleme inclusiv de sănătate; rămînem optimiști și în ceea ce privește infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Prof. dr. LUDOVIC PĂUN

INTRODUCTION

During the latter years, the international community has been strongly marked by the development of three main epidemics (J. Mann): the epidemic infection with the human immunodeficiency virus (HIV); the epidemic of AIDS —final clinical manifestation of HIV infection, in which in the human immuno-depressed body opportunistic infections (viral, bacterial, parasitic, fungous) and tumours develop; epidemic of the socio-economic implications of HIV infections. The genesis of these epidemics derives from the peculiarities of HIV: retro- and lentivirus, mainly transmitted by sexual route and possessing lymphotropism and neurotropism and an exceptional antigenic dynamics.

From the medical viewpoint, the HIV infection is dominated today by an invariable (or almost invariable) lethal evolution. Since it selectively reaches 20—50 years old subjects (i.e. the most productive age group) and the treatment is highly expensive, the disease has huge economical implications; the social problems of AIDS are based upon its prolonged symptomless course (i.e. 5 years, on the average), during which the infected individuals may transmit the disease although not being aware of it.

The spread of HIV infection has taken major medico-social proportions the international community was not prepared to face. WHO coordinates the joint international efforts in the field, but the results are still far below expectations.

Nevertheless, the accumulation of results of fundamental research in the domain of human retroviruses has broadened the sphere of our basic knowledge (etiology and pathology), and applicative sciences in the domain of diagnosis and etiologic therapy, and has led to the systematization of clinical manifestations induced by human retroviruses. A new domain of human pathology has now arisen: the infections with human retroviruses.

Similarly, correlations have been established between HIV and hepatitis B virus (HBV), which is dominantly localized in the blood, transmitted through blood route and in the course of invasive procedures, as well as by sexual route; it possesses common biologic features with HIV, a common mechanism of integration in the cellular genome and, without forcing the similitude, a common evolution of the natural history of the two viruses if the role of co-factor of HBV in the development of AIDS is demonstrated.

These and several other aspects have been discussed in three international conferences that took place in the USA (Atlanta, 1985; Washington, 1987) and France (Paris, 1986). Although the Atlanta Conference was held a year after

the discovery and identification of HIV and was contemporary with a broad national screening test intended to AIDS antibodies detection in the USA, it still characterizes the situation as „an evident (unquestionable) shock".

The medical scientific community was hardly aware of the actual facts, public health organs, and doctors working in the epicenter of the epidemic imagined that the new virus would play a frightening, dominant role in society until it was possible to control it. The participants in the Atlanta Conference had the impression that the fascinating information about HIV and the disease it caused were more or less exaggerated, public opinion almost entirely concentrated on details such as the risk involved by blood transfusions or the prevalence of homosexuals and i.v. drug addicts among the infected persons. There now appeared the prospect that AIDS would become an important presence in the medical, public health and social relations.

The atmosphere at the second Conference in Paris (1986) passed from shock to profound sadness. The spectrum of an extensive epidemic throughout vast territories in the world had become threatening, as well as the associated HIV diseases, manifested in varied forms: "Slim diseases" in East Africa and numerous neurologic syndromes added to the list of clinical manifestations in HIV disease in patients in America and Europe. It became evident that the virus sometimes infected the brain directly, causing debilitating neurologic syndromes, such as subacute dementia. Neurotropism added to lymphotropism against T_4 lymphocytes (coordinating the immune response) converted the researches for the discovery of therapeutical agents into a domain dominated by both encouraging and discouraging results. The need to cross the blood-brain barrier by the anti-HIV chemotherapeutical agents restricted the number of candidates to an etiologic therapy. Worse still, the idea that initial estimations were mistaken appeared, the duration of incubation being much shorter than believed at first, which led to the conclusion that the number of infected subjects, of potential future patients was far greater than considered initially. The uncertain data concerning the spread of the disease and the contradictory opinions at the Paris Conference made it impossible to evaluate the extent of the epidemic or to foresee signs of progress in the control of HIV.

In contrast to the atmosphere at the 2nd Conference, at the 3rd AIDS Conference in Washington, 1—5 June 1987, there prevailed a certain optimism based on the progress obtained in certain domains.

The progress in biomedical and epidemiological sciences was confirmed in the course of the Conference. Similarly, confirmed was the primordial role of health education in limiting the transmission of the infection in the present stage and the next few years, especially as the etiologic treatment and vaccine cannot be introduced in practice for still many years to come. The most important themes discussed were: The Epidemiology of Infections with HIV and AIDS; The Natural History of HIV Infection; Public Health Measures for the Prevention and Control of AIDS; Blood Screening for the Prevention of Infection; Care of the Patient and Treatment; Immunology and Virology; The Social, Behavioural, Ethical and Legal Aspects of the Epidemic.

From the 12th to the 16th of June 1988 the Fourth International Conference on AIDS took place in Stockholm (Sweden) at which the working Sessions were suggestively entitled as follows:

A. Virology: From molecular biology to isolation of virus.
B. Pathogenesis-Immunology: From the receptor molecules to oncology and neurology.
C. Antiviral therapy: From chemistry to clinical testing.
D. Epidemiology: From mathematical models to prevalence studies.
E. Problems in developing countries: From seroepidemiology to public health.
F. Prevention: From vaccine to information and sexual education.
G. Clinical manifestations: From bone marrow transplants to clinical syndromes.
H. Psychosocial aspects: From neuropsychiatrics to intravenous drug addicts, modifier behaviour and health education.
I. Health protection and society: From the strategy of planning and studies on the impact upon society to medical care.

In London, the School of Tropical Medicine and WHO organized in 1988, March 8—10, the First International Conference on the Global Impact of AIDS whose themes were: HIV and AIDS Today; Economic Impact; Epidemic Control and Individual Freedom; Demography and AIDS Pandemic; The Social Impact of HIV and AIDS Infection; National and International Policy, the Prevention of HIV Infection.

The endeavours at each international conference to decipher the unknown factors in HIV infection emphasize human solidarity in general, that of investigators in the field of medical sciences in particular against the threatening presence of the human immuno-deficiency virus.

*
* *

In spite of the progress achieved in research work on the varied aspects of HIV infection there is still debate — proof of the limits of human knowledge but also of the unquenchable thirst for understanding. We maintain a healthy optimism in this regard is the only attitude that may limit and then eliminate the consequences of HIV infection.

The general aspects accepted, including the geographical localization and location in time of the epidemiologic bases and devastating effects of the infection upon the human body, we wish to recall the concepts of Professor Maurice Payet, published in 1986 in Bull. Acad. Nat. Med., in France. The article of Professor Payet, a specialist in the pathology of the African tropical zone, is entitled Les ambiguïtés du SIDA. *Of particular interest are the following two opinions:*

1. The symptomatology of HIV infection, including the severe form of AIDS was encountered (although less frequently) many years ago in the African tropical zone, the symptomatology being accompanied by immune depression and the lymphatic histologic picture being similar to that described in AIDS. These clinical and immunologic findings were brought to date when some patients, Belgian contributors in Zaire, were exhibited to the Claude Bernard Hospital in Paris by Belgian doctors.

2. *The other refers to the geographical spread of HIV likewise in all intertropical zones (not only in Africa).*

A second article concerns the exchange of opinions between five USA specialists published under the title: AIDS. Questions and Controversies — A Panel Discussion in Seminars in Hematology.

The authors opened the discussion starting from a television broadcast regarding the high risk of HIV infection by transfused blood in the USA. In the article it is shown that only 1—2% of AIDS cases can be attributed to blood transfusions and that 97% of HIV carriers blood donors are eliminated by control of the blood (detection of anti-HIV antibodies). Similarly, it is considered that thermal treatment of factor VIII is very efficient in virus inactivation.

A second subject of debate referred to the hetero sexual diffusion of infections appraised by the proportion of seropositive HIV tests among the applicants, both male and female, for the military service. The results showed a higher proportion of seropositive tests in New York City, Washington D.C. and San Francisco, greater than 1%, suggesting that diffusion of the infection by heterosexual route represents the third epidemic wave (homosexuals — first wave; i.v. drug addicts — second wave), an unquestionable proof of the continuous spread of the infection throughout the entire population, especially the young active individuals.

If premarital screening must or not be introduced was a further subject of discussion and, although consensus was not reached, most of the participants opined for its introduction. Moreover, screening applied to blood donors for HTLV I was also raised but no one could sustain total screening introduction.

The discussions on transmission of HIV infection from male to female, female to male and mother to foetus concluded that transmission from the infected mother to the foetus was highly probable but transmission between the sexes was of limited importance. In heterosexual transmission particular attention has been paid to the existence at the moment of sexual relations of certain lesions of the genital mucosa that increase the risk of transmission. It is compulsory for the sexual partener to inform about his/her positive seroscreening tests.

It was unanimously admitted that transmission of HIV infection by insects is not possible.

Based on the surveillance of large groups of medical personnel (342 and more than 1 000) who were accidentally pricked by infected needles it was concluded that the risk of HIV infection is very small; however, protection must be ensured. The proportion of seroconversion after transfusion with positive blood (6 weeks up to 3 months) is high. There are not sufficient studies as yet to evaluate AIDS developement after seroconversion.

We have presented these opinions restricted to certain aspects of HIV infection in the hope of showing the readers that the dimensions, clinical manifestations, diagnosis and treatment of HIV infection develop concomitantly with the outstanding effort at information — education of the international community in the hope of gaining time to obtain efficient therapeutical means against HIV and especially a vaccine.

The biological price the society of today pays for HIV infection is amplified by the cost of medical care and economic losses; this is chiefly due to social, particularly sexual behaviour, that favours the diffusion of HIV infection.

The terrible struggle against the virus of human immunodeficiency (HIV) must be tenacious, with understanding and kindness to those who are infected, without exclusion but firm as regards compliance with measures of protection for the other non-infected subjects.

Individual freedom and confidentiality cannot prevail over the individual's right and that of the society as a whole to defend itself against this terrible infection transmitted by known routes that can, nevertheless, be restricted in their capacity to spread the infection.

The structural and pathogenetic particularities of the human immunodeficiency virus, its etiologic plurality (HIV_1, HIV_2, human T cell-lymphocytotropic virus IV ...?), the retro- and lentivirus character and extraordinary antigenic dynamics are as many obstacles researchers in the domain of viral pathology have not been able to overcome in their attempt to obtain an efficient well tolerated antiviral chemotherapeutic agent, and a vaccine. In the former case certain investigators consider, on the basis of the results obtained, that azidothymidin (AZT) is active and also have in view other agents equally active that cross the blood-brain barrier and are less toxic; there is less hope as regards the vaccine.

The treatment of opportunistic infections (viral, bacterial, parasitic and fungous) and of tumours is hindered by the massive deterioration of the immune defence which transplant methods (bone marrow) and therapy with immunomodulating agents have not managed to reestablish functionally.

The struggle to limit the extent of HIV infection is based on information and education in view of obtaining a social behaviour, especially sexual, particularly among the younger generation that begin their sexual life, which will allow them to lead their normal biological functions under conditions of protection against HIV infection. This is possible and must be achieved.

With time and today as well the medical staff has been constantly exposed to contract infections, including HIV. Although difficult, protection of the medical-personnel is possible and can be implemented in agreement with the international norms of protection against HIV infection. The millenary experience of mankind has shown that solutions have been found to the most difficult problems; we therefore believe that the infection with the virus of human immunodeficiency (HIV) shall be controlled.

Professor LUDOVIC PĂUN, M.D.

2. LOCUL SINDROMULUI DE IMUNODEFICIENȚĂ UMANĂ CÎȘTIGATĂ PRINTRE ALTE SINDROAME DE DEFICIT IMUNITAR

Încă din antichitate era cunoscută susceptibilitatea diferențiată a oamenilor față de „*bolile infecțioase*“ (1). În timpul marilor epidemii s-au produs numeroase decese în rîndul unor persoane care aveau deficite imunitare (1). Dezvoltarea imunologiei, în ultimele decenii, a permis delimitarea atît a deficitelor imunitare genetice cît și a celor cîștigate (tranzitorii sau definitive) iar în ultimii ani epidemiologii, virusologii, imunologii și clinicienii și-au unit eforturile pentru a putea contribui mai întîi la cunoașterea și înțelegerea, apoi la supravegherea și combaterea infecției cu HIV, infecție care în final realizează ceea ce este cunoscut sub numele de „Sindrom de imunodeficiență cîștigată“ (1, 2, 3, 4).

Deficitele imunitare primitive. Pe lîngă defectele de apărare nespecifică (imunitate nespecifică) există anumite anomalii ale imunității specifice, care se datoresc absenței sau perturbării imunității specifice de antigen, a unora dintre celulele, molecule sau genele implicate în imunitatea celulară (1, 3, 4).

După anul 1952, cînd a fost descris primul deficit în anticorpi, au fost studiate și tratate mai multe tipuri de deficit în imunoglobuline (3).

Tulburările în producerea și funcționalitatea anticorpilor se manifestă prin diminuarea apărării extracelulare împotriva microorganismelor localizate obligator extracelular (3). Tratamentul cu gamaglobuline corectează majoritatea acestor deficite (3).

Deficitele în imunitatea celulară expun bolnavii la infecții severe determinate de germeni cu localizare intracelulară: bacterii, virusuri, levuri și paraziți (4); acest tip de tulburări imunitare este responsabil și pentru frecvența crescută a unor cancere (1, 4).

Tulburările în imunitatea celulară, care implică limfocitele T, în special limfocitele T_4, sînt responsabile de ceea ce este cunoscut sub numele de deficit combinat, care se manifestă cu infecții severe și deces în primul an de viață (1, 4). Singura soluție terapeutică în aceste cazuri este grefa de măduvă osoasă sub protecție absolută împotriva infecțiilor și eliminarea imunității reziduale, care ar putea dezvolta respingerea implantului de măduvă (1, 4).

Deficitele imunitare cîștigate sînt mult mai numeroase decît cele primitive; este sigur că în cursul vieții orice ființă umană dezvoltă unul sau mai multe episoade de deficiență imună parțială (1).

Înțelegerea fondului deficitelor imune primitive a permis descifrarea mecanismului de producere a celor secundare cu mult mai puțin pure și mai complexe (1).

Virusurile din grupul herpes, rujeolei, rubeolei provoacă deficite imune tranzitorii, care expun bolnavii la suprainfecții virale, bacteriene, micotice și parazitare; acestea din urmă (în special paludismul) la rîndul lor amplifică depresiunea imunitară (1, 5, 6).

Există tulburări de imunitate asociate malnutriției ca, de exemplu, tulburări ale imunității celulare ce apar în cursul malnutriției proteice de tip Kwashiarkor (6).

Imunitatea celulară ca și cea umorală este modificată în cursul neoplaziilor, în cursul chimioterapiei anticanceroase, tratamentelor imunosupresoare, la cei ce suferă de insuficiență renală, la bolnavii supuși intervențiilor chirurgicale, la cei ce au suferit arsuri sau un stres major (1, 3, 4). Îmbătrînirea se însoțește, de asemenea, de deficit imun, care se manifestă atît asupra imunității celulare cît și asupra celei umorale.

Deficitul imunitar determinat de infecția cu HIV este un deficit imunitar produs de infecția cu un retrovirus, special dotat genetic pentru a induce imunodeficiență severă complexă (celulară și umorală) ireversibilă în care se dezvoltă SIDA/AIDS în decurs de cîteva luni sau în cîțiva ani.

Agresiunea virusului se concentrează asupra celulelor „active", cu alte cuvinte asupra celulelor stimulate printr-o infecție, grefă sau transfuzie.

În întregul său, imunopatologia indusă de HIV este inclusă în ceea ce se cunoaște sub numele de SIDA/AIDS sindrom', care nu se limitează numai la tulburările imunologice.

BIBLIOGRAFIE

1. TOURAINE LOUIS-JEAN — La place du Sida parmi les autres déficits immunitaires, Recherche et Santé, 1987, juillet-août-septembre, 31, 34.
2. MORARU ION, PĂUNESCU EUGENIU — Dicționar enciclopedic de imunologie, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1981.
3. ROAT K. RICHARD, RYAN L. JOHN — Humoral Immunity and Complement Chapter 5, în: Principles and Practice in Infectious Diseases, Second Edition, John Wiley & Sons, Philadelphia, p. 31—57.
4. LEOD McRIMA, WING Y. EDWARD, REMINGTON S. JACK — Limphocytes and Macrophage in Cell-Mediated, Immunity. Chapter 7, în: Principles and Practice in Infectious Diseases, Second Edition, John Wiley & Sons, Philadelphia, 1981, p. 72—93.
5. ROUSE T. BARRY, HOROHOV W. DAVID — Immunosuppression in Viral Infections, Rev. Infect. Dis., 1986, 8, 6, 850.

3. ETIOPATOGENIA INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

3.1. Etiologia

Virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus) HIV, agentul etiologic al sindromului de imunodeficiență cîștigată (SIDA/AIDS) face parte din clasa retrovirusurilor. Denumirea de retrovirusuri decurge din faptul că acestea (virusuri ARN) posedă o enzimă capabilă să transforme ARN-ul în ADN (invers decît în procesul obișnuit în biologia celulară), de unde și denumirea enzimei și a virusurilor (ce posedă enzima): reverstranscriptază (RT) și respectiv retrovirusuri (1).

Studiul retrovirusurilor este un domeniu de dezvoltare recentă chiar dacă semnalarea acestora, ca agenți patogeni umani datează de la prima asociere a lor cu cancerele, la începutul acestui secol (anul 1908) (1, 3). Descoperirea reverstranscriptazei — transcriptazei inverse (RT), în anul 1970 și a T-CGF (T-Cell Growth Factor — Interleukina$_2$), în anul 1977, a facilitat cultivarea îndelungată a celulelor umane și în aceste condiții descifrarea mecanismului (particular) de replicare al retrovirusurilor, fapt care a condus la descoperirea HTLV I, II și HIV; delimitarea patologiei umane produsă de retrovirusuri este într-o dinamică continuă (1).

3.1.1. *Clasificarea retrovirusurilor**

În tabelul 3.1 este prezentată clasificarea generală a retrovirusurilor.

I. Familia oncovirinelor, virusuri oncogene, cuprinde numeroase virusuri care induc leucemii, limfoame și sarcoame la aproape toate speciile animaliere și la om (HTLV I; HTLV II) (1).

---

* Este de reținut existența unor infecții dezvoltate la maimuțele verzi din Africa și Macacus din Asia, de către un virus (sau mai multe) asemănător (structural, biologic, imunologic și ca manifestări clinice) cu grupul virusurilor implicate în inducerea sindromului de imunodeficiență umană (HIV_1, HIV_2, HTLV IV); aceste virusuri au fost denumite STLV (Simian T Limphotropic Virus) și studiul lor continuă în vederea obținerii de date cu privire la probarea posibilității selectării în timp a unor mutante ce au dus în final la apariția grupului HIV.

Tabelul 3.1.

I. *Oncovirinae* (oncogene):

1) Virusul leucemiei aviare (păsări)
2) Virusul sarcomului Rous (păsări)
3) HTLV I (om)
4) HTLV II (om)

II. *Lentivirinae* (neoncogene, patogene):

1) Virusul VISNA (oi)
2) Virusul encefalitei caprine (capre)
3) Virusul anemiei infecțioase ecvine (cai)
4) Virusul imunodeficienței umane — HIV (HIV_1; HIV_2; etc.) (om).

III. *Spumavirinae* (nepatogene pentru om și animal).

II. Familia *lentivirinae*, determină infecții virale lente (incubație lungă, evoluție cronică, deces aproape în exclusivitate); lentivirusurile nu sînt virusuri oncogene ci din contră lezează celulele pe care le infectează (1).

1) Prototipul animal al lentivirusurilor este virusul VISNA/MAEDI al cărui nume vine de la numele islandez al simptomelor majore (pulmonare și neurologice), pe care infecția cu acest virus la produce la oaie. După 6—8 luni de la incubație oile dezvoltă fie un tablou de encefalită progresivă, fie o pneumonie interstițială (1).

2) Al doilea virus animal de un interes deosebit este virusul care provoacă artrită și encefalită la capre (CAEV). Caprele în vîrstă de mai puțin de 6 luni dezvoltă consecutiv infecției, o encefalomielită agresivă în timp ce caprele adulte o artrită insidioasă și persistentă (1).

3) Virusul anemiei infecțioase ecvine (cai).

4) Virusul imunodeficienței umane — HIV (HIV_1; HIV_2; etc.)

Caracteristica principală a evoluției lentivirusurilor animale, *in vivo*, este restricția replicării virale cu menținerea îndelungată (timp de mai mulți ani) a virusului în stare de provirus integrat în celulele țintă (monocite și oligodendrocite pentru VISNA) (1). „*Celula infectată rămîne invizibilă pentru sistemul imunitar*“ (1).

In vitro, din contră, virusul se multiplică rapid și distruge celula țintă. Virusul VISNA se transmite pe cale respiratorie, prin colostru și laptele matern (macrofage) (1); separarea nou-născuților de mamă (în Islanda) a dus la întreruperea epidemiei (1).

3.1.2. *Retrovirusurile umane*

În tabelul 3.2 sînt prezentate retrovirusurile umane cunoscute.

Retrovirusurile umane patogene (HTLV I; HIV) au ca țintă comună limfocitele T, fapt care l-a determinat pe Robert Gallo să le numească virusuri T-limfotropice umane (2).

În funcție de subgrupul din care fac parte, retrovirusurile umane pot să induce: *proliferarea limfocitelor T-helper* (modificate funcțional) dînd naș-

Tabelul 3.2.

a) HTLV I face parte dintre *oncovirinae* și este agentul etiologic al:

1. Leucemiei cu limfocite T a adultului (*Adult T Leukemia*-ATL)
2. Limfomului cu limfocite T al adultului
3. Sindroamelor neurologice:
   — Parapareza spastică tropicală a adultului
   — Mielopatia copilului (sub 6 ani).

b) HTLV II (face parte dintre *oncovirinae*) a fost izolat (de la om) rar și nu poate fi asociat cu o boală umană.

c) HIV (face parte dintre *lentivirinae*) — virusul imunodeficienței umane cîștigate — SIDA/AIDS.

tere leucemiei și limfomului cu limfocite T la adult, sau sindroamelor neurologice la adult și copil (oncovirinele), sau *citoliza* limfocitelor T_4 (lentivirinele).

Această separare a efectelor infecției cu HIV asupra organismului, susține Robert Gallo, nu este chiar așa de bine fundamentată întrucît HIV_1 poate produce imunosupresie, infecții oportuniste sau leucemie după cum proprietatea de a liza limfocitele este blocată sau nu (2).

Aceleași concluzii sînt obținute prin studiul virusului leucemiei feline (F.e.L.V.) în care o variație minoră în anvelopa virală determină direcția de dezvoltare a infecției către imunosupresie sau cancer (3).

Spre deosebire de alte virusuri patogene pentru om (gripal, poliomielitic, encefalitice etc.), care distrug celulele (umane) în care pătrund și conturează entități clinice distincte (gripă, poliomielită etc.), retrovirusurile nu distrug celula ci o transformă, aceasta continuînd să trăiască și să se multiplice, multiplicînd în același timp provirusul HIV, care s-a integrat în genomul celular (4).

a) *Human T Limphotropic Virus I* (HTLV I) este un virus limfotrop care produce: 1) leucemii, 2) limfoame cu celule T la adulții în vîrstă de peste 50 ani și 3) sindroame neurologice (parapareza spastică tropicală la adult și mielolopatie la copilul sub 6 ani) (1).

Leucemiile apărute în aceste condiții evoluează agresiv și rapid, fatal (1, 2). În aceste îmbolnăviri sînt implicate limfocitele T_4 a căror morfologie devine caracteristică (1). Studiile efectuate la imigranți au arătat că incubația este foarte lungă, putînd să depășească 30 ani (1).

Leucemia pe care HTLV I o determină a fost observată în jurul anului 1977 în insulele Japoniei de Sud iar în anul 1980 virusul a fost izolat de către cercetătorii din SUA dintr-o linie de celule T, pornind de la celulele neoplazice recoltate de la un bolnav, care suferea de limfom cutanat cu celule T (1, 2). Cercetări ulterioare (serologice, izolarea virusului, evidențierea secvențelor HTLV I integrat în genomul celulelor tumorale) au stabilit fără-echivoc implicarea responsabilă a HTLV I în etiologia ATL (1, 2).

Caracteristicile biologice ale HTLV I: infectează *in vitro* și *in vivo* limfocitele T_4; posedă în structura sa o genă suplimentară *tat*, legată de gena *env* plasată la extremitatea LTR, genă care codifică pentru o proteină de 40 Kd și care reglează transcripția ADN-ului proviral; o genă *tat* este

prezentă şi la virusul leucemiei bovine (BLV), care posedă mai multe caracteristici comune cu HTLV I (1, 2).

HTLV I este endemic în estul Japoniei (16—37% din populaţie este purtătoare de anticorpi), în Caraibe (4%), în Africa (Gabon, Nigeria, Ghana, Africa de Sud, Uganda, Zair, Kenia etc.), la emigranţii evrei din Etiopia sosiţi în Israel (1, 2). Este, de asemenea, endemic, dar în grad mai redus, direct proporţional cu vîrsta, în Alaska, în sud-estul SUA, în sudul Spaniei şi Italiei, la populaţia imigrantă din Europa, în America de Sud, în Surinan, în Indiile de Vest etc. (1, 2).

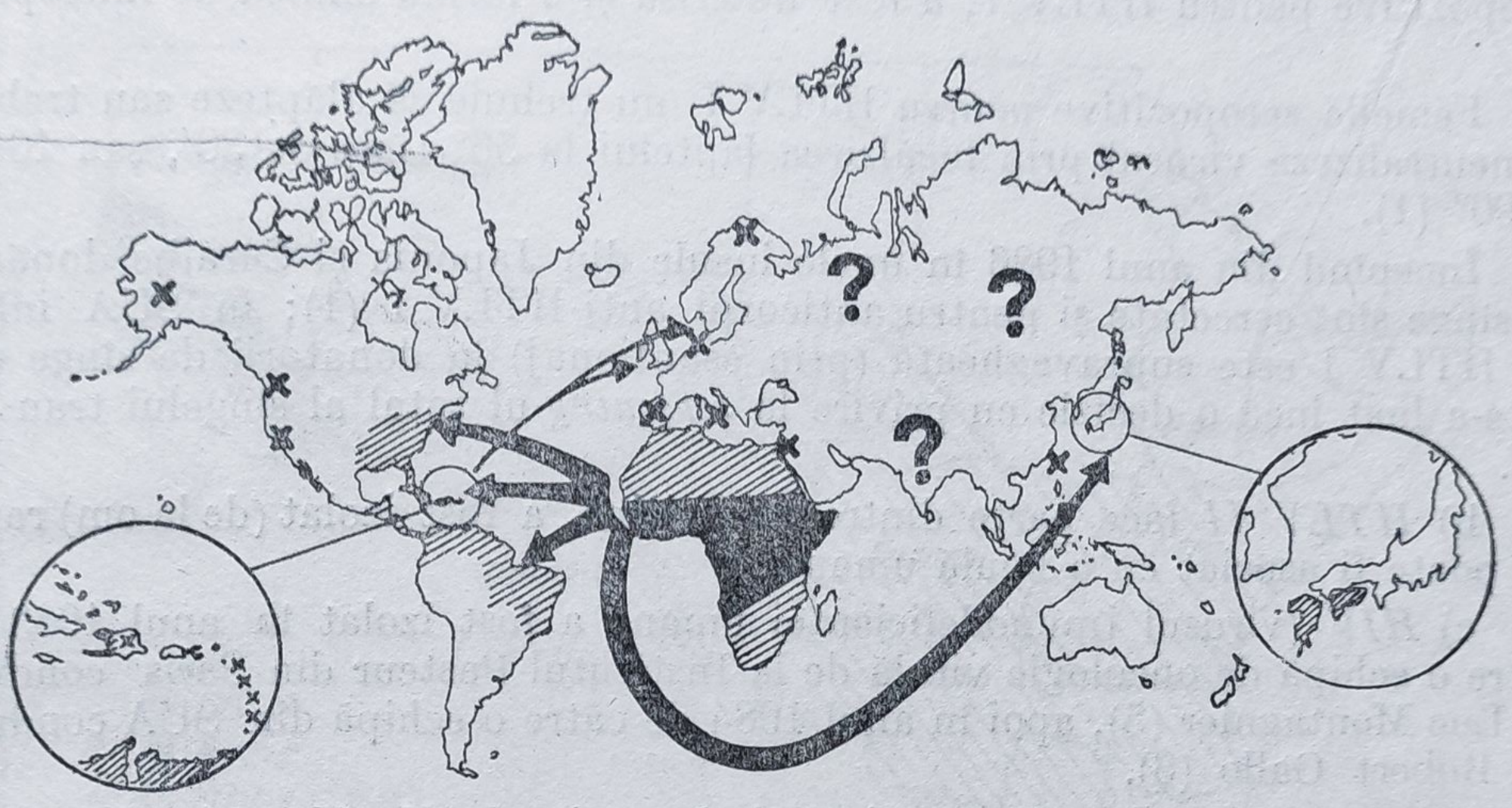

Fig. 1. — Distribuţia geografică a infecţiei cu HTLV I (Nature, vol. 317, 8.X.1985, pag. 396). Originea posibilă şi prevalenţa infecţiei cu HTLV I; zone cu incidenţă mare (5%) şi moderată (1—5%) a infecţiei. În zonele marcate cu „x" infecţia cu HTLV I a fost semnalată fără a fi susţinută de studii seroepidemiologice. Zonele marcate cu „?" nu au fost studiate. În medalioane sînt reprezentate două zone endemice: insulele Caraibe şi Japonia.

Persoanele seropozitive asimptomatice pot transmite infecţia şi au virusul integrat în ADN-ul celulelor T; virusul se transmite prin:

— sînge (la 21% dintre cazurile de mielopatie cu serologie pozitivă pentru HTLV I s-au depistat în antecedente transfuzii de sînge) (1).

— prin contact sexual (transmiterea de la bărbat la femeie este de 60% faţă de numai 0,4% de la femeie la bărbat) (1).

— de la mamă la făt (25% dintre copiii născuţi din mame infectate — la care s-au detectat anticorpi serici anti-HTLV I — au fost seropozitivi; anticorpii au fost depistaţi chiar după vîrsta de 1 an) (1).

Nu s-a putut stabili transmiterea intrauterină a infecţiei cu HTLV I, prin cercetarea anticorpilor în sîngele cordonului ombilical la 200 nou-născuţi (1). Transmiterea de la mamă la făt pare să se facă prin limfocitele T din laptele matern, limfocite, care în proporţie de 10^3/ml au fost găsite infectate cu HTLV I (1).

Leucemia cu limfocite T, care afectează în general bărbații, dar și femeile, mai vîrstnici de 50 de ani se dezvoltă cu atît mai precoce cu cît infecția se produce mai devreme (1).

Recent s-a stabilit că HTLV I este implicat în *tulburări neurologice:* induce parapareza spastică tropicală (constatată în Japonia și în Caraibe), care apare la persoane între 30—40 ani și se caracterizează printr-o evoluție îndelungată (1).

În Japonia au fost depistate mai mult de 230 de persoane între 6—75 ani, care au suferit (sau suferă) de această boală (1).

Toate mamele copiilor sub 15 ani, bolnavi de paraparezâ spastică au fost seropozitive pentru HTLV I; a fost descrisă și o formă clinică de mielopatie (1).

Femeile seropozitive pentru HTLV I nu trebuie să alăpteze sau trebuie să neutralizeze virusul prin încălzirea laptelui la 56° timp de 30′, sau 10′ la la 90° (1).

Începînd din anul 1986 în unele insule din Japonia și Caraibe donările de sînge sînt cercetate și pentru anticorpi anti-HTLV I (1); în SUA infecția HTLV I este supravegheată (prin eșantionaj) la donatorii de sînge dar nu s-a luat încă o decizie cu privire la *screening*-ul total al sîngelui transfuzat.

b) *HTLV II* face parte dintre oncovirine, a fost izolat (de la om) rar și nu poate fi asociat cu o boală umană.

c) *HIV* (virusul imunodeficienței umane a fost izolat în anul 1983 de către o echipă de oncologie virală de la Institutul Pasteur din Paris condusă de Luc Montagnier (5), apoi în anul 1984 de către o echipă din SUA condusă de Robert Gallo (3).

După ce virusul a fost mai întîi denumit LAV *(Lymphoadenopathy-Associated Virus)*, iar apoi HTLV III sau ARV (AIDS *Retrovirus)*, comisia internațională de nomenclatură virală i-a dat numele de HIV *(Human Immuno-Deficiency Virus)* (1).

Sindromul de imunodeficiență umană, SIDA/AIDS este produs, după cum se știe în prezent, de două (în anul 1987 la cea de-a III-a Conferință internațională asupra SIDA/AIDS de la Washington a fost semnalat un al treilea virus, izolat la bolnavii cu SIDA/AIDS din Africa — Nigeria) virusuri denumite: HIV_1 și HIV_2; HIV_1 este întîlnit îndeosebi în Africa Centrală iar HIV_2 în Africa de Vest (6) (fig. 2).

Atît HIV_1 cît și HIV_2 au fost identificate de către o echipă condusă de Luc Montagnier de la un bolnav cu ARC *(Aids-Related Complex)* și respectiv de la bolnavii din Africa de Vest (1, 5, 6).

Particula virală a HIV_1, o sferă cu diametrul de 1 000 unități Å, are la exterior o anvelopă compusă din glicoproteine și o membrană lipidică iar în mijloc un nucleu cilindric (7).

Glicoproteinele (proteine cu lanțuri de glucide atașate) sînt formate din două componente: gp 41 care traversează membrana și gp 120 care se extind dincolo de aceasta.

Variabilitatea anvelopei virale este caracteristica principală a acestui grup de virusuri, iar mutațiile sînt responsabile de modificările care survin

în structura anvelopei (6), mutații care conferă noi proprietăți patogenice virusului și care se produc cu o dinamică de 100 de ori mai rapidă decît la virusul gripal (6).

Dinamica structurală (și antigenică) a anumitor porțiuni ale anvelopei asigură virusului imunodeficienței umane pe lîngă noi calități patogenice și posibilitatea de a se sustrage acțiunii anticorpilor neutralizanți (6); virusul

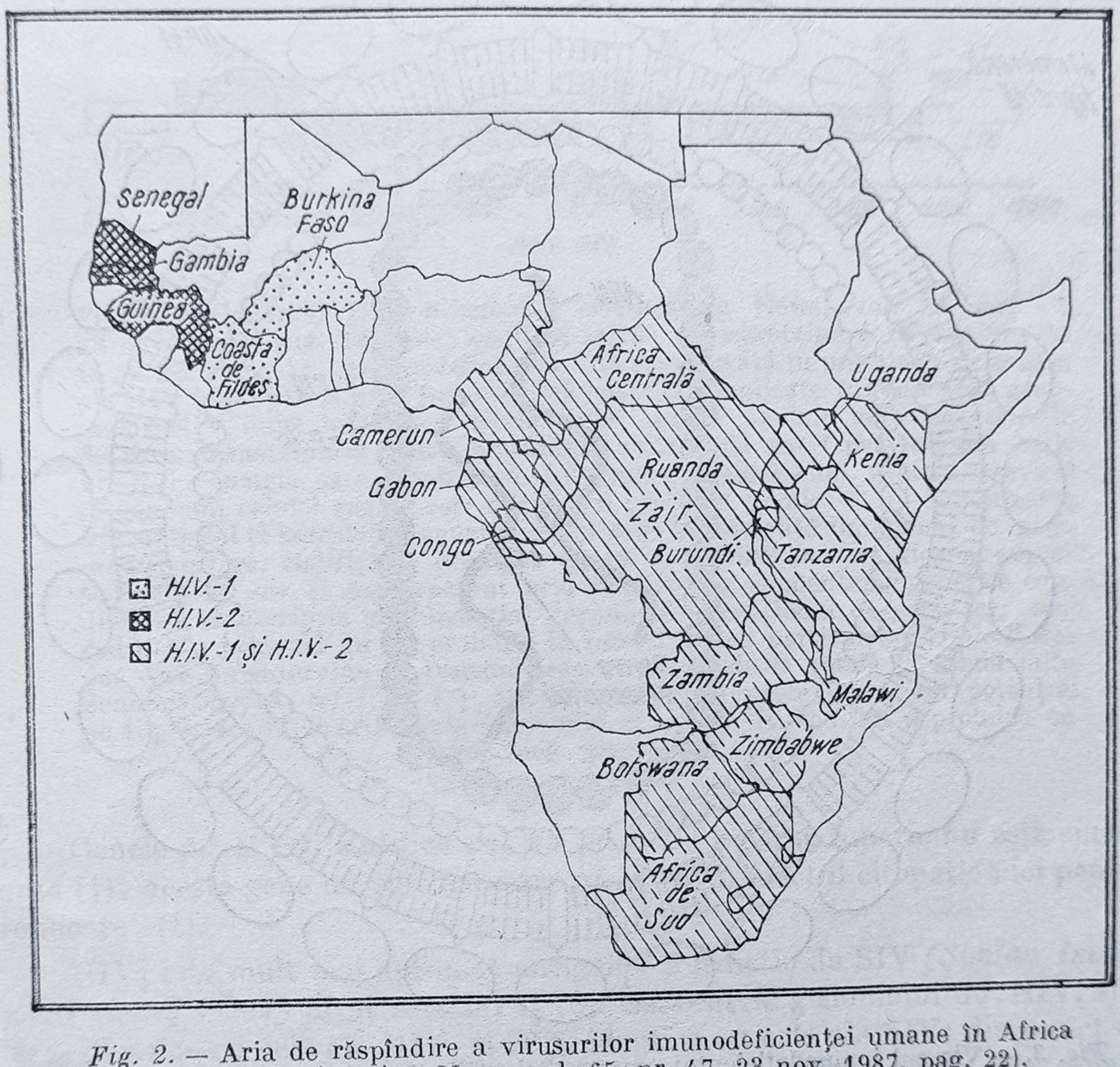

Fig. 2. — Aria de răspîndire a virusurilor imunodeficienței umane în Africa (Chemical & Engineering News, vol. 65, nr. 47, 23 nov. 1987, pag. 22).

izolat din Africa pare mult mai eterogen genetic și antigenic în comparație cu cel izolat din Europa și America (6).

Anvelopa și membrana lipidică acoperă un nucleu cilindric compus din proteinele p24 și p18; ARN-ul viral este localizat în nucleu împreună cu mai multe unități ale reverstranscriptazei (fig. 3) (7, 8).

Patrimoniul genetic al HIV_1 a fost stabilit în comun de către cercetătorii francezi și americani la începutul anului 1985 (8), prin identificarea a 9 193 nucleotide, componente elementare ale lanțurilor de acizi nucleici (8).

Acest patrimoniu genetic este compus (similar cu cele mai multe retrovirusuri) din trei gene care codifică componentele particulei virale: *gag* (gena pentru antigenul de grup) determină sinteza proteinelor nucleotidului; *pol* determină sinteza reverstranscriptazei; *env* (pentru anvelopă) determină sinteza glicoproteinelor anvelopei (1, 2, 6, 8).

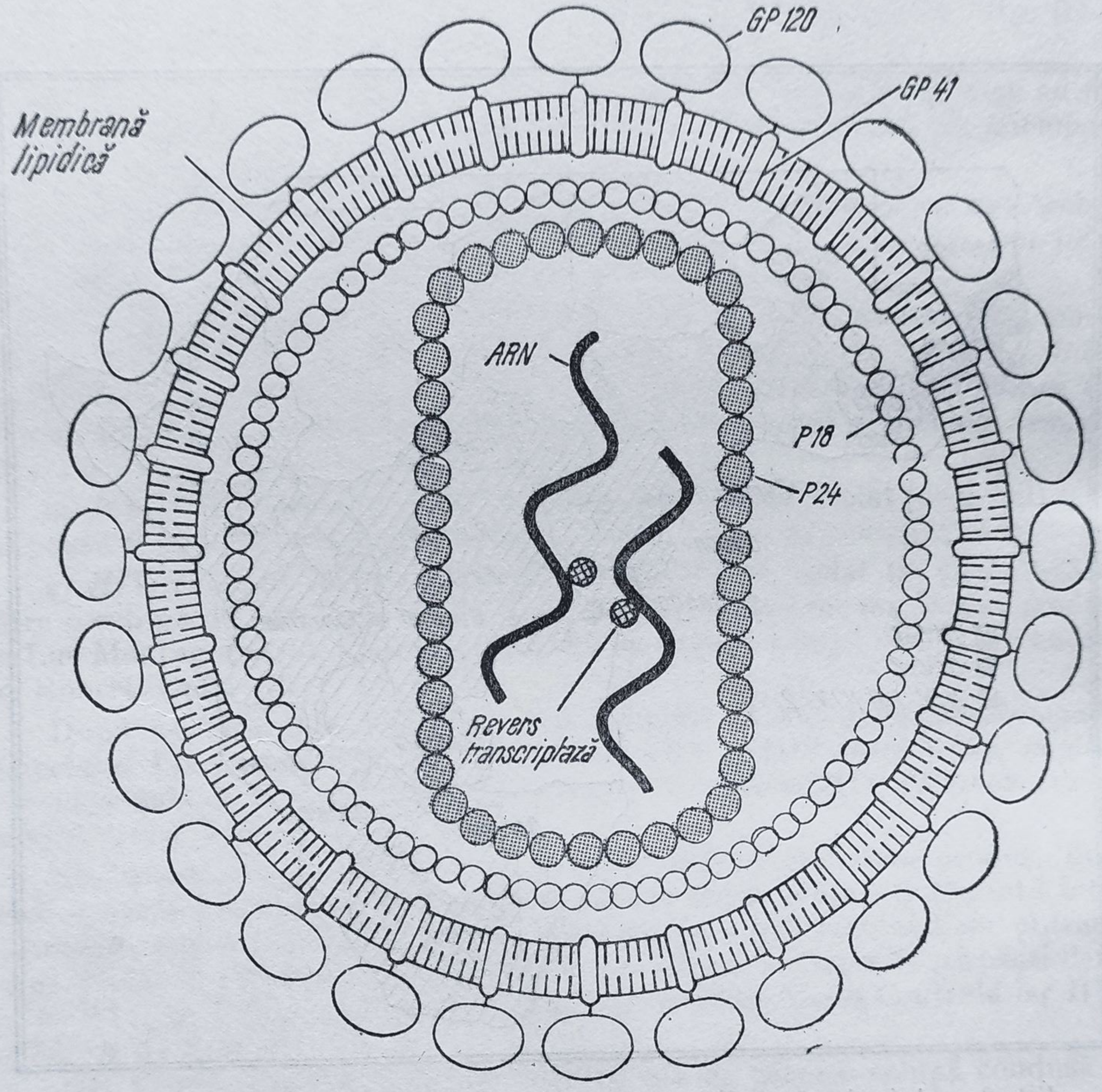

Fig. 3. — Virusul imunodeficienței umane (Scientific American; ian. 1987, 39—48, pag. 48). Virusul are un diametru de 1 000 Å. La suprafață are un înveliș glicoproteic (gp120 și gp41) lipidic. Componenta centrală este formată din proteinele p24 și p18. Ea conține ARN-ul viral și reverstranscriptaza.

Aceste trei gene sînt flancate de prelungiri ale ADN-ului denumite *Long Terminal Repeats* sau LTR's, care au rol în controlul exprimării genelor virale (1, 6, 7, 8) (fig. 4).

Pe lîngă cele trei gene, genomul HIV_1 mai conține cel puțin patru gene denumite: *tat*, *trs*, *sor* și 3 *orf;* aceste gene codifică proteine mici, care ajută la reglarea exprimării genelor (1, 6, 7, 8).

Gena *tat* are o funcție dublă: pare să regleze transcripția ARN-m și intervine de asemenea în secvențele ce urmează transcripției pentru a induce ARN-m viral în proteine (1, 6, 7).

Gena *trs* pare să intervină în controlul echilibrului dintre diferite forme ale ARN-m (6).

Genele *tat* și *art/trs* sînt indispensabile pentru replicarea virală (1).

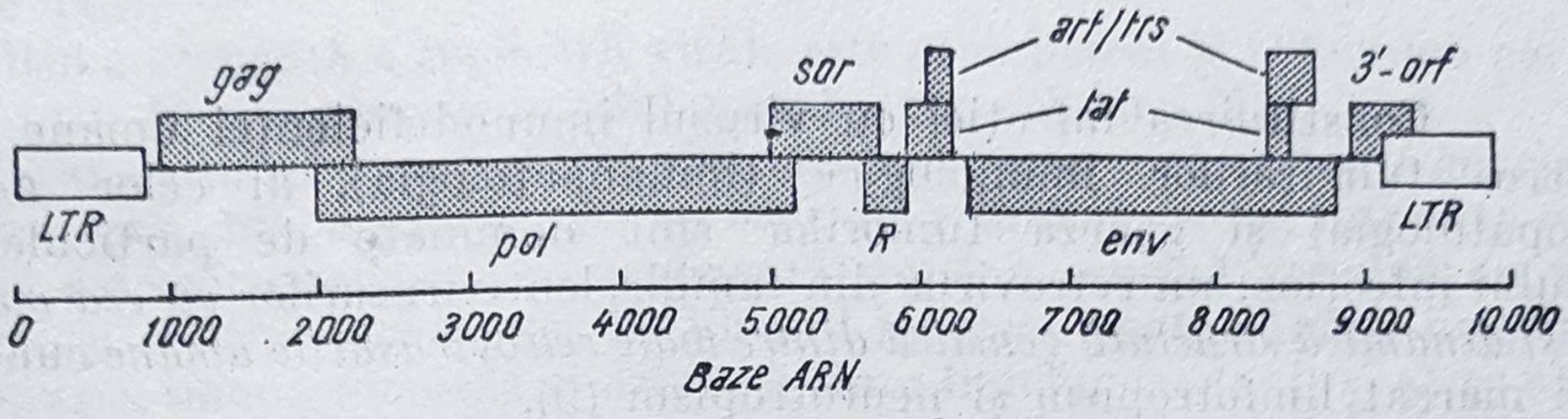

Fig. 4. — Genomul HIV (Chemical Engineering News, vol. 65, nr. 47, 23 nov. 1987, pag. 18): *env:* codifică gp160, glicoproteina care este clivată în gp 120 și gp 41; *gag:* codifică p55 care este clivată în proteinele de centru ale HIV (p24, p18 și p13) *pol:* codifică enzimele implicate în replicarea genomului HIV după infectarea celulei-țintă; aceste enzime sînt reprezentate de reverstranscriptază (care catalizează sinteza de ARN proviral din ARN viral) și o enzimă care catalizează integrarea materialului genetic proviral în genomul celulei gazdă; *tat:* codifică o proteină implicată în amplificarea transcripției și translației genelor *env* și *gag;* dependentă funcțional de gena *art/trs; art/trs:* codifică o proteină cu rol de control în amplificarea expresiei genelor *env* și *gag* (aparent prin inactivarea elementelor genetice care diminuă transcripția și translația) dependentă funcțional de gena *tat; sor:* codifică o proteină cu rol probabil în infectivitatea particulelor virale libere dar care nu intervine în transmiterea virusului de la celulă la celulă (alte denumiri (*orf*-A, *orf*-1, Q, P'); 3' *orf:* codifică o proteină cu rol potențial de supresie a replicării virale (denumită și *orf*-B); R: codifică o proteină cu rol încă necunoscut.

Genele *sor* și *orf* codifică pentru proteine a căror funcție nu este cunoscută (1); aceste gene nu sînt necesare nici pentru efectul citopatic nici pentru replicare (1).

HIV_2 este mult mai apropiat antigenic și genetic de SIV *(Simian Immunodeficiency Virus)* decît este HIV_1 (6). Secvențele genomului de HIV_2 sînt 30% identice cu cele ale HIV_1 și 70% identice cu cele ale SIV; din punct de vedere morfologic, al tropismului celular, al efectului citopatic *in vitro* asupra celulelor T_4, HIV_2 este asemănător cu HIV_1 (1, 6).

Proteinele virale ale HIV_2 diferă de cele ale HIV_1; glicoproteinele din anvelopă sînt, de asemenea, diferite antigenic (6). Serurile pozitive pentru HIV_2 recunosc proteinele centrale de HIV_1, dar nu recunosc glicoproteinele anvelopei și viceversa; serurile provenite de la bolnavii infectați cu HIV_2 nu reacționează în tehnica ELISA cu antigene HIV_1 și invers (6).

Izolarea HIV_2 din sîngele și lcr al bolnavilor cu SIDA/AIDS și ARC indică faptul că acesta poate produce boala clinică la om dar sînt necesare studii

suplimentare pentru a se obține date suficiente în vederea caracterizării manifestărilor clinice și cunoașterea istoriei naturale a HIV_2 (7).

Apariția simultană în anumite zone geografice a HIV_1 și HIV_2 pune probleme dificile de diagnostic serologic (6).

3.2. **Patogenia**

Constituirea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), inducerea tulburărilor imunologice (imunopatologia), al celor nervoase (neuropatologia) și geneza tumorilor sînt dominate de particularitățile agentului infecțios: un retrovirus din familia lentivirusurilor *cu cea mai complexă și dinamică structură genetică dintre toate retrovirusurile umane* cunoscute, cu un marcat limfotropism și neurotropism (9).

Primoinfecția cu HIV induce un răspuns ineficient în anticorpi, virusul depășește apărarea umorală și dezvoltă infecția (6, 9); sînt infectate mai întîi macrofagele dar mai intens limfocitele T_4 în concordanță cu densitatea moleculelor T_4 de pe suprafața acestor celule (6).

Macrofagele infectate, favorizează-induc infecția limfocitelor T_4 în ganglionii limfatici unde realizează contactul direct cu acestea (6, 9).

Macrofagele traversează de asemenea și bariera hematoencefalică, infectează țesuturile nervoase, în special nevrogliile și astrocitele, și dezvoltă neuroinfecția și tulburările nervoase (9).

3.2.1. *Modul de producere al infecției și ciclul de replicare al HIV în organismul uman*

Infecția cu HIV poate fi inițiată deopotrivă de virusul liber ca și de cel vehiculat de celulele infectate (6, 9), în baza afinității pe care o are proteina gp 120 din structura anvelopei virale (care la celulele infectate se evidențiază pe suprafața externă a acestora), față de molecula T_4 de pe suprafața unor celule sanguine din seria limfocitară (limfocitele T_4, macrofagele și monocitele) (6, 9). Monocitele și macrofagele constituie primele ținte ale virusului (6, 9); infectarea limfocitelor are loc se pare în ganglionii limfatici prin contactul cu macrofagele (6, 9).

Infectarea macrofagelor, monocitelor și limfocitelor T_4 este inițiată de atașarea-penetrarea virusului în celula-țintă, realizarea cuplului gp $120/T_4$, care dispare apoi de pe suprafața celulelor infectate (6, 8, 9). În cursul acestui proces (cunoscut în biologia moleculară sub denumirea de *receptor-mediated endocytosis*), prin care, în general, se asigură pătrunderea în celulă a unor molecule necesare metabolismului celular (6, 9), membrana celulară formează o veziculă care atrage virusul (6, 9); virusul pătruns în

celulă pierde anvelopa și eliberează în interiorul acesteia reverstranscriptaza și ARN-ul viral (6, 9).

ARN-ul viral este apoi copiat în ADN celular de către reverstranscriptază (RT) (6, 9).

ADN-ul celular bicatenar este transformat în ADN circular; acesta se integrează în genomul celulei sub acțiunea integrazei realizînd *„forma integrată"* a ADN-ului proviral (fig. 5) (6, 9, 10).

Prin transcripție, ADN-ul proviral este transformat în ARN mesager (ARN-m) apoi prin translație în proteine, glicoproteine ale anvelopei și enzime (12).

Ultima secvență a replicării virale este asamblarea și eliberarea particulei virale prin înmugurire la nivelul membranei celulare (11).

Mecanismul integrării ADN-ului proviral (care conține toate genele HIV: *gag*, *pol*, *env*, *tat*, *art/trans*, *sor și orf*), în genomul celulei infectate nu este specific retrovirusurilor și se realizează după o schemă comună cu virusul herpetic și al hepatitei virale B. Virusul integrat poate rămîne liniștit, ferit de apărarea imună umorală și celulară timp îndelungat (ani) și să se exprime după o incubație lungă sub influența unor stimuli infecțioși: virusuri (inclusiv reinfecții cu HIV sau infecții cu HIV_2), bacterii, paraziți și fungi, care stimulează proliferarea limfocitelor și respectiv multiplicarea virală (9, 10, 12).

3.2.2. *Consecințele dezvoltării infecției cu HIV asupra organismului uman*

Acestea pot fi sistematizate astfel:

a) Tulburări ale imunității (celulare și umorale)
b) Tulburări ale sistemului nervos
c) Dezvoltarea tumorilor
d) Alte localizări.

a) În scopul abordării *tulburărilor*, care se produc *în funcțiile de apărare ale organismului — imunopatologia* — în cursul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), este necesar să prezentăm desfășurarea răspunsului imun normal.

— Sistemul imun este constituit din mai multe tipuri de celule care caută, recunosc și elimină din organism prin diferite mecanisme agenții infecțioși (13).

Fagocitele, celule albe sanguine, reprezintă majoritatea „apărătorilor" (13). Aceste celule — fagocitele — își au originea în măduva osoasă și își desfășoară activitatea pe baza unui mecanism general, primitiv de recunoaștere, atașare, înglobare și distrugere — prin digestie enzimatică — a numeroase bacterii, virusuri, celule infectate sau lezate (13).

Mecanismul este denumit *„fagocitoză"* și este foarte eficient; există însă multe microorganisme care posedă proprietăți fizice sau chimice, care le fac capabile să ocolească detecția și distrugerea prin fagocitoză (13).

— Pentru a întări, crește și diversifica apărarea imună s-au dezvoltat alte două direcții de acțiune, ambele susținute de un alt grup de celule albe denumite limfocite (13). Limfocitele își au originea de asemenea în măduva

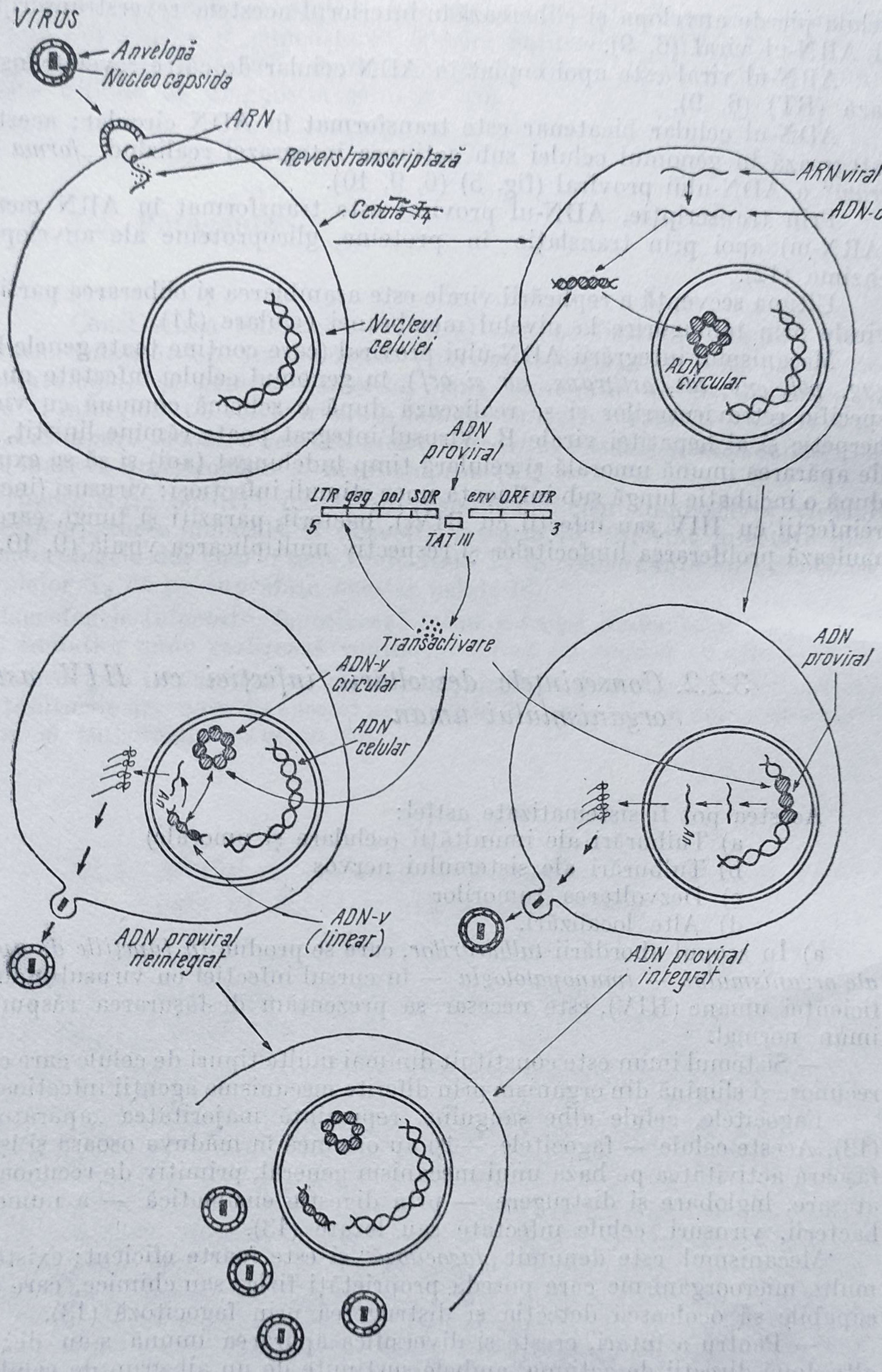

Fig. 5. — Replicarea HIV (Chemotherapeutic Approaches, 4 aprilie 1987, pag. 203).

osoasă și sînt de două tipuri B și T. Spre deosebire de limfocitele B, limfocitele T își desăvîrșesc maturarea în timus, de unde și denumirea „limfocite T".

Celulele B, stimulate de un antigen adecvat, se divid rapid într-o populație celulară identică (13), care la rîndul ei se transformă într-o *„fabrică care produce și secretă anticorpi"* (13) (fig. 6).

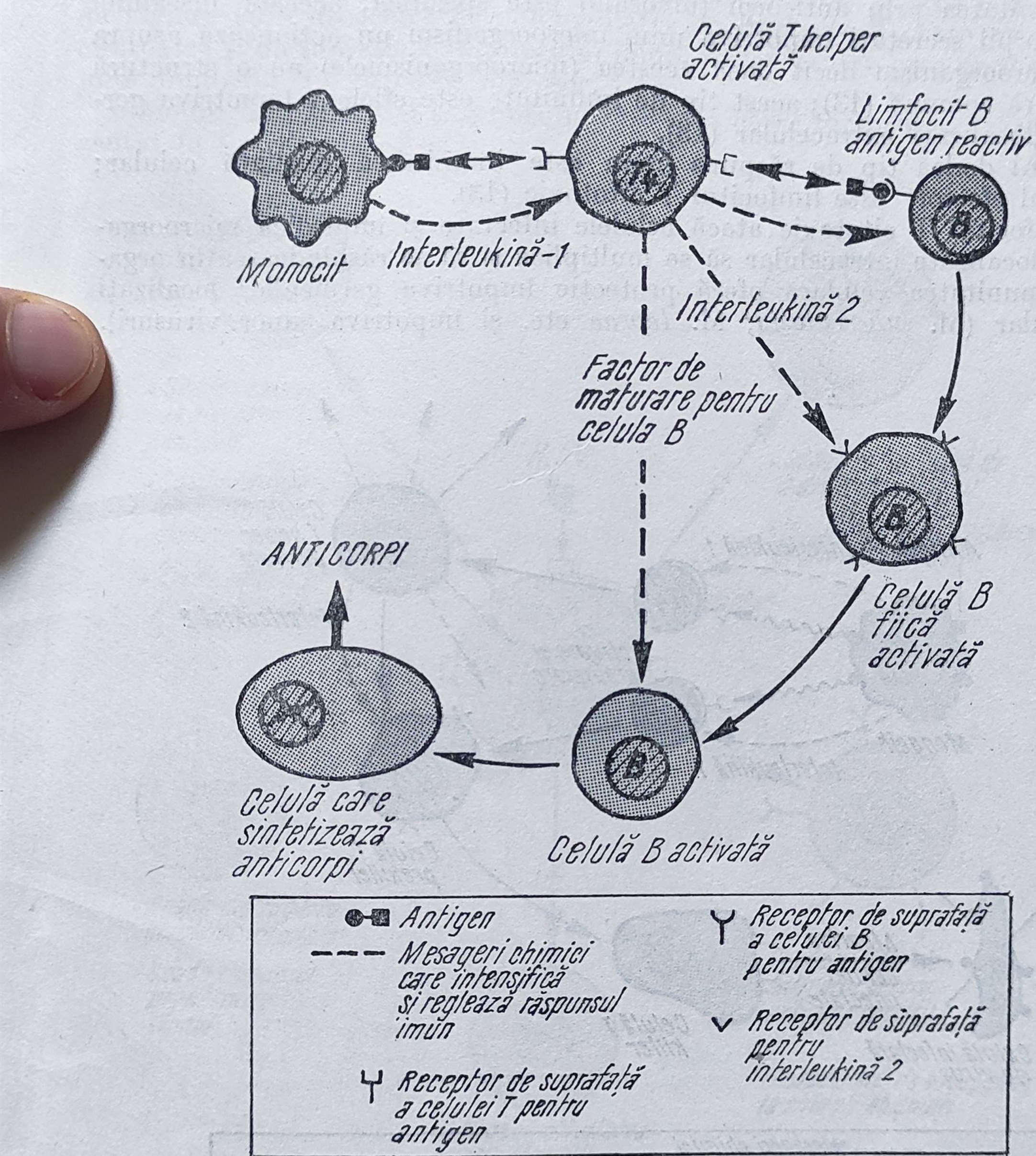

Fig. 6. — Coóperarea dintre celulele T_4 și celulele B în sinteza de anticorpi (Mobilizing Against AIDS — Harvard University Press, 1986, pag. 77). Celula T_4 *helper* este activată de interleukina 1 produsă de monocit. Celula T_4 activată prezintă antigenul celulei B, antigen reactiv care se divide. Celulele B fiice proliferează intens sub influența interleukinei 2, produsă de celula T_4. Factorul de maturare al celulelor B produs de asemenea de celulele T_4 opresc proliferarea celulelor B și transformă celula B activată într-o celulă producătoare de anticorpi.

Anticorpii acţionează în mod variat:
— acoperă bacteriile invadate pentru a le pregăti pentru digestie de către fagocite; mecanismul a fost denumit „opsonizare“,
— neutralizează toxinele bacteriene,
— distrug particulele virale sau împiedică fixarea lor pe celule-ţintă.

Imunitatea prin anticorpi (umorală) este specifică; aceasta înseamnă că anticorpii secretaţi împotriva unui microorganism nu acţionează asupra altui microorganism decît dacă acestea (microorganismele) au o structură moleculară comună (13); acest tip de imunitate este eficient împotriva germenilor localizaţi extracelular (13).

— Al doilea tip de răspuns imun este imunitatea mediată celular; elementul efector este limfocitul T citotoxic (13).

Limfocitul T citotoxic atacă celulele infectate şi împiedică microorganismele localizate intracelular să se multiplice şi să se răspîndească în organism. Imunitatea celulară oferă protecţie împotriva germenilor localizaţi intracelular (M. *tuberculosis;* M. *leprae* etc. şi împotriva unor virusuri).

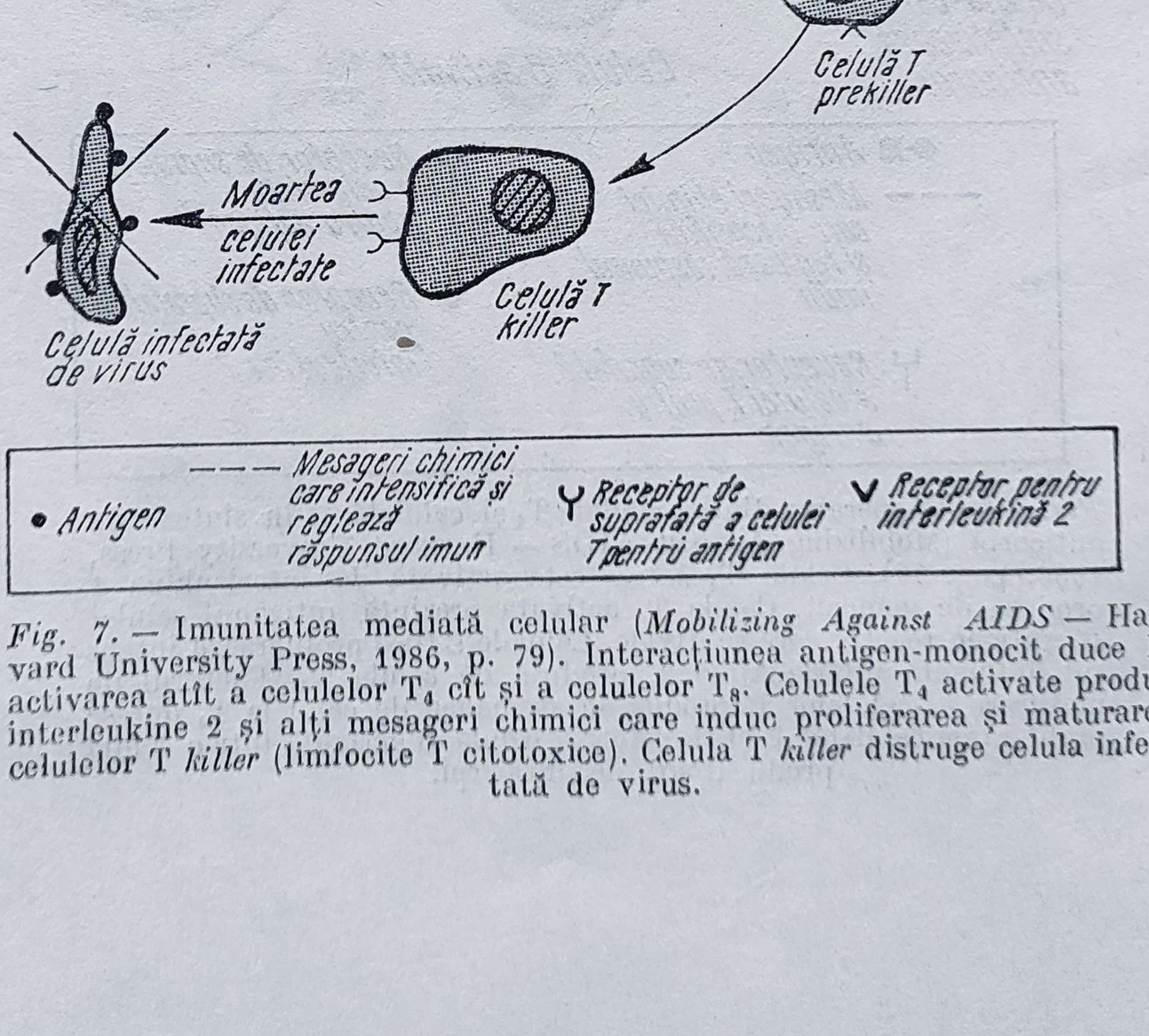

Fig. 7. — Imunitatea mediată celular (*Mobilizing Against AIDS* — Harvard University Press, 1986, p. 79). Interacţiunea antigen-monocit duce la activarea atît a celulelor T_4 cît şi a celulelor T_8. Celulele T_4 activate produc interleukine 2 şi alţi mesageri chimici care induc proliferarea şi maturarea celulelor T *killer* (limfocite T citotoxice). Celula T *killer* distruge celula infectată de virus.

Imunitatea mediată celular joacă un rol important și în rejecția țesuturilor transplantate (13).

— Reglarea răspunsului imun, a imunității umorale și celulare aparține unei anumite clase de limfocite: limfocitele T_4 (datorită prezenței pe suprafața lor a moleculei T_4, CD_4). Limfocitele T_4/*helper/inducer* exercită o funcție de reglare spre deosebire de subpopulația de limfocite T_8 care au acțiune citotoxică și de supresie a răspunsului imun, motiv pentru care au fost denumite limfocite T_8 citotoxic/supresor.

Modul de reglare al răspunsului imun de către limfocitele T_4 este prezentat în fig. 7 și fig. 8 (13).

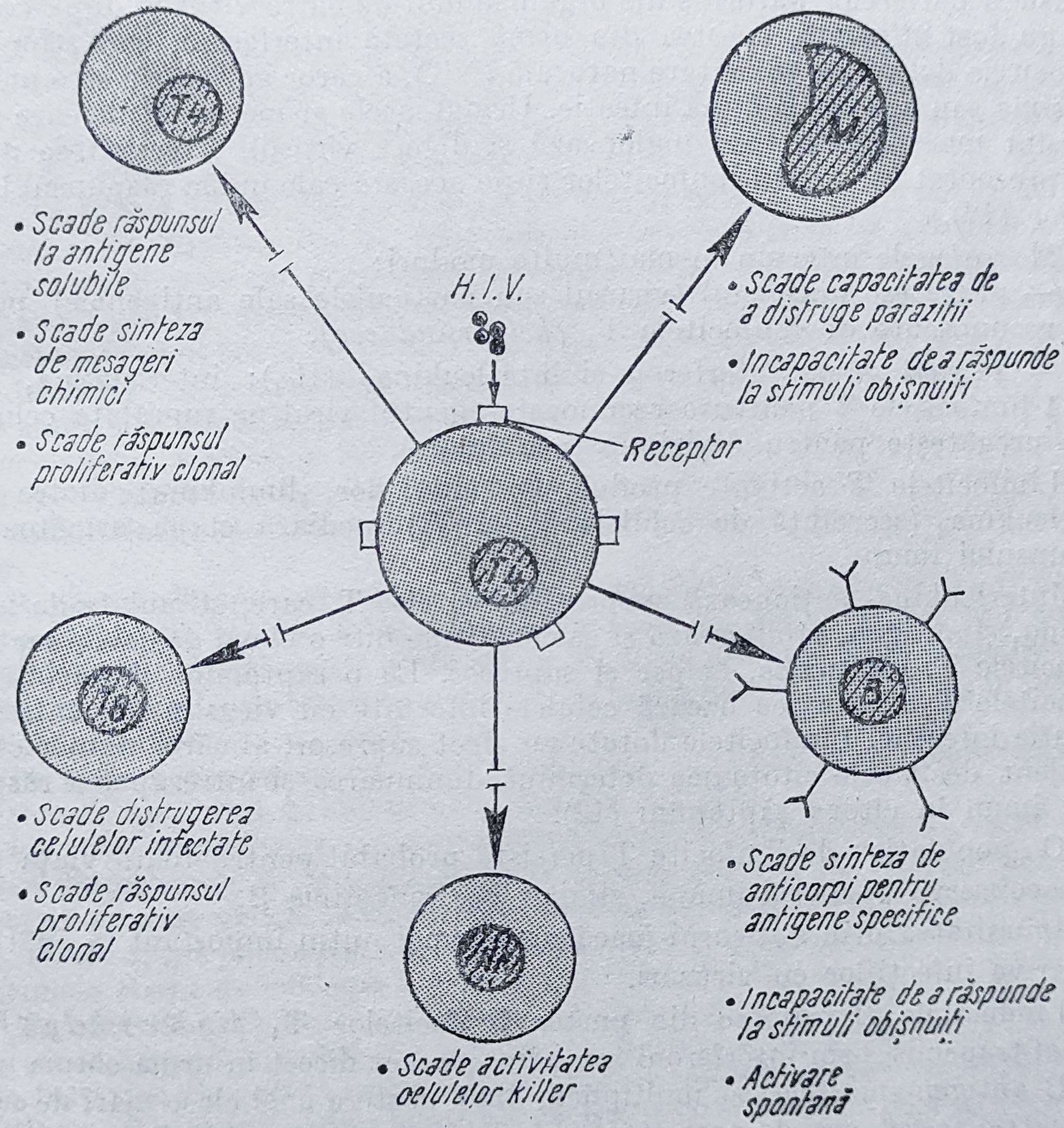

Fig. 8. — Infecția cu HIV (Mobilizing Against AIDS — Harvard University Press, 1986, p. 80). Ilustrarea rolului central jucat de celula T_4 în cadrul sistemului imun.

Procesul de formare al anticorpilor (de către limfocitele B), se declanșează odată cu activarea monocitelor, care predigeră și prezintă antigenul sub formă de fragmente fine limfocitelor T_4 care la rîndul lor oferă fragmente

de antigen unor limfocite B ce se găsesc în repaus; acestea sînt activate și se declanșează producerea de anticorpi (13).

Limfocitele T_4 asistate de monocite reglează și desfășurarea imunității celulare; în acest caz limfocitele T_4 amplifică activitatea limfocitelor T citotoxice, care poartă pe suprafața lor markerul T_8 iar acestea (limfocitele T_8) stimulate se multiplică și atacă celulele țintă infectate (13).

Limfocitele T_4 intervin de asemenea în reglarea efectului supresor al limfocitelor T_8 și a celor cu activitate citotoxică naturală *(Natural Killer)*, care distrug anumite tipuri de celule tumorale (13).

Desfășurarea răspunsului imun în cursul infecțiilor cu virusuri. După depășirea barierelor naturale ale organismului de către virus și după ce celulele au fost infectate, acestea din urmă secretă interferoni, care stimulează limfocitele dotate cu toxicitate naturală (NK), a căror activitate este maximă în prima sau a doua zi după infecție. Următoarele grupe de celule care intervin sînt macrofagele, care înglobează și digeră virusul, îl pregătesc pentru a fi prezentat ca stimul limfocitelor și pe această cale induc răspunsul limfocitelor (12).

Macrofagele intervin în mai multe moduri:

— pregătesc antigenul (virusul sau particulele sale antigenice) pentru a fi recunoscute de limfocitele T_4 *(helper/inducer)*.

— secretă gama interferon și interleukina$_1$ (IL_1); interleukina$_1$ activează limfocitele T pentru a recunoaște agentul viral pe suprafața celulelor și le pregătește pentru diviziune (proliferare).

Limfocitele T activate produc, la rîndul lor, limfokine; dintre care interleukina$_2$ (secretată de celulele T_4 și T_8) mediază etapa următoare a răspunsului imun.

Interleukina$_2$ acționează asupra limfocitelor T, care, stimulate de interleukina$_1$ și antigen, proliferează și se constituie într-o clonă de celule mature: limfocitele T, citotoxice, helper și supresor. La o săptămînă după infecție, limfocitele T_8 citotoxice lizează celulele infectate cu virus și pot întrerupe evoluția infecției. Limfocitele dotate cu efect supresor, al căror număr crește mai lent decît cele citotoxice determină diminuarea și întreruperea răspunsului imun în cîteva săptămîni (12).

O „populație“ de limfocite T persistă probabil pentru toată viața pentru a conserva memoria imună, similar cu limfocitele B.

Imunitatea prin anticorpi joacă un rol mai puțin important în apărarea împotriva infecțiilor cu virusuri.

Limfocitele B primesc din partea limfocitelor T_4 *(inducer/helper)* un semnal transmis prin interferoni sau prin contact direct în urma căruia celulele B antigen-specifice se multiplică, dînd naștere unei clase mari de celule plasmatice secretoare de anticorpi și unei populații de celule B cu memorie celulară.

Diminuarea și întreruperea răspunsului de către limfocitele T_s (supresor) se produce și asupra limfocitelor B.

Ambele tipuri de celule cu memorie imunologică — T sau B — sînt capabile să răspundă prompt, similar și rapid la un nou semnal imunologic specific.

Tulburări ale răspunsului imun în infecția cu HIV. Tulburările răspunsului imun în infecția cu HIV derivă din distrugerea selectivă printr-un mecanism complex, a limfocitelor T_4, care joacă rolul principal în reglarea imunității.

După o latență variabilă (incubație limită 5, poate 7 ani), limfocitele T_4 infectate pot fi lizate în cursul replicării virale (7), ducînd la reducerea populației de limfocite în mod deosebit a celor stimulate.

Procesul reducerii numărului de limfocite T_4 pare a fi destul de complex: Robert Gallo (7), consideră acțiunea directă a virusului asupra limfocitelor T_4 infectate ca fiind factorul principal responsabil pentru moartea acestora în cursul infecției.

Anthony Fauci (9) adaugă la acțiunea directă a virusului alte patru mecanisme:

— reducerea indirectă a numărului limfocitelor T_4 prin distrugerea limfocitelor, care stimulează proliferarea celorlalte limfocite T_4;
— reducerea numărului limfocitelor T_4 de către un factor toxic secretat de către limfocitele infectate;
— formarea sincițiilor celulare urmată de citoliză;
— lizarea limfocitelor T_4 prin dezvoltarea fenomenelor autoimune.

În ceea ce privește implicarea diferențiată a celor două subpopulații de limfocite, T_4 și T_8, este de reținut reducerea numărului primelor (deși amploarea tulburărilor apărute nu poate fi pusă numai pe seama diminuării numerice a limfocitelor T_4) și creșterea tranzitorie a celor de-al doilea tip (T_8) în primele stadii ale infecției, ceea ce face ca valorile normale în sîngele circulant al persoanelor sănătoase (60% pentru limfocitele T_4 și 30% pentru limfocitele T_8 — raport $T_4/T_8 = 2$) să fie modificate în așa fel încît în număr absolut limfocitele T_4 să scadă sub 600 sau 400/ml, ceea ce induce un raport subunitar.

Raportul devine subunitar pe seama reducerii limfocitelor T_4 și nu așa cum se întîmplă în alte infecții virale în care are loc creșterea numerică a limfocitelor T_8. Proliferarea limfocitelor T_8 constituie un mecanism protectiv normal în alte infecții virale în contrast cu scăderea limfocitelor T_4 în infecția cu HIV, semn serios de boală (13).

Pe lîngă scăderea numărului, limfocitele T_4 suferă numeroase tulburări funcționale care sînt prezentate în tabelul 3.3 (14).

Cea mai importantă tulburare funcțională a limfocitului T_4 este diminuarea răspunsului la antigene solubile care se pare că nu se datorește incapacității de a se divide (13), ci incapacității de a recunoaște antigenul, tulburare care apare precoce și a fost recunoscută pentru prima dată la un bolnav în primele stadii de evoluție a sarcomului Kaposi (13).

Tulburările activității monocitelor au fost testate într-un experiment în care au fost implicate diferite combinații de limfocite și monocite recoltate de la frați gemeni: un geamăn era sănătos iar celălalt suferea de SIDA/AIDS constituit. S-a putut constata astfel că limfocitele sănătoase puse împreună cu monocitele sănătoase răspund normal la stimulare antigenică, dar că nici o altă combinație (monocite sănătoase cu limfocite infectate sau monocite infectate cu limfocite sănătoase) nu induce un efect similar (13).

Din acest experiment rezultă că monocitele recoltate de la un bolnav cu SIDA/AIDS au un defect specific, întrucît nu răspund normal la stimulatorii chimici ai limfocitelor T sănătoase și sînt mai puțin capabile decît celulele normale să distrugă substanțele străine.

Tabelul 3.3

Modificări imunologice în SIDA/AIDS (14)

I. Modificări caracteristice:
1. Scăderea numărului limfocitelor T_4
2. Diminuarea răspunsului proliferativ la antigene solubile
3. Modificarea hipersensibilității întîrziate
4. Diminuarea producerii de interferon gama — ca răspuns la mitogeni și antigeni
5. Activarea policlonală a celulelor B cu creșterea spontană a proliferării și producerii de imunoglobuline, predominant de IgG_1, IgG_3, IgA și IgD
6. Diminuarea funcției *helper*
7. Diminuarea răspunsului umoral la imunizări (îndeosebi primare)

II. Tulburările (importante) observate:
1. Limfopenie
2. Diminuarea răspunsului proliferativ al limfocitelor T la mitogeni și aloantigeni
3. Diminuarea răspunsului proliferativ al reacției limfocitare mixte autologă și la anti-T_3
4. Diminuarea răspunsului proliferativ la mitogenii specifici pentru celulele B
5. Diminuarea secreției de interleukină
6. Diminuarea efectului toxic pentru celulele T infectate cu virusuri
7. Creșterea capacității de formare a complexelor imune
8. Diminuarea activității celulelor NK, în ciuda legării normale de țintă
9. Diminuarea chemotaxiei monocitelor
10. Diminuarea antigenului din clasa a II-a a complexului major de histocompatibilitate (MHC) pe suprafața monocitelor/macrofagelor
11. Creșterea nivelului alfa-interferonului acid-labil

S-a dovedit experimental și posibilitatea infectării monocitelor cu HIV; în acest caz ele pot constitui un important rezervor de virus (13).

În ciuda faptului că limfocitele B produc niveluri normale sau chiar crescute de anticorpi, aceasta nu reprezintă semnul unui răspuns imun normal întrucît multe celule B, produc anticorpi fără nici o rațiune (13).

La persoanele sănătoase, populația de celule B este divizată în trei stadii de activare: unele celule B sînt în repaus și nu pot fi induse să se dividă și să se multiplice prin mitogeni (substanțe care stimulează proliferarea limfocitelor B, fără intervenția limfocitelor T); un al doilea grup este activat și gata să răspundă la semnalele limfocitelor T și al treilea grup care secretă spontan anticorpi. Analiza populației de limfocite B de la 12 bolnavi cu SIDA/AIDS arată că acestea sînt grupate diferit; nu există celule în repaus; este scăzut numărul celulelor parțial activate și există un foarte mare număr de celule total diferențiate, celule secretoare de anticorpi (13).

Cea mai importantă consecință a acestei hiperreactivități este că celulele activate anormal, celule B secretoare de anticorpi din SIDA/AIDS nu sînt utilizate în răspunsul la semnalele care declanșează un răspuns umoral normal. Cînd un nou antigen pătrunde în organism, aceste celule B nu pot fi recrutate în această luptă (13).

Limfocitele B ale bolnavilor cu SIDA/AIDS produc anticorpi neînecesari în exces dar nu sînt capabile să răspundă atunci cînd se ridică o necesitate reală (13). Acest tip de reactivitate diminuă capacitatea de rezistență la infecții a bolnavilor cu SIDA/AIDS și de asemenea complică diagnosticul serologic al multor infecții oportuniste, întrucît organismul bolnavului invadat nu produce anticorpi împotriva microorganismelor invadatoare (13).

În același timp crește posibilitatea reacțiilor autoimune în care organismul începe să se atace el însuși (13). Explicația acestei activități anormale a celulelor B nu este încă destul de clară; la început s-a crezut că se datorește infecției asociate cu virusul citomegalic sau Epstein Barr, infecție comună la bolnavii la care s-a constituit SIDA/AIDS; recent se apreciază că HIV poate de asemenea să declanșeze el însuși un astfel de răspuns (13).

Tulburările cumulate ale imunității umorale și în special celulare induse de infecția cu HIV, prin diminuarea numărului și tulburarea funcției limfocitului T_4 coordonator al răspunsului imun, deschid cale liberă infecțiilor virale, bacteriene, fungice, parazitare și tumorilor.

b) *Neuroinfecția și neuropatogenia virusului* produsă de HIV constituie un domeniu de descoperire, descifrare și descriere recentă și reprezintă delimitarea tulburărilor induse consecutiv localizării HIV în țesuturile nervoase (creier, măduva spinării, nervi periferici) și producerii de leziuni.

Localizarea infecției cu HIV la nivelul sistemului nervos și constituirea leziunilor ce stau la baza entităților clinice descrise a fost demonstrată prin probe de laborator (9, 12).

Virusul vehiculat de macrofage depășește bariera hematoencefalică și infectează: astrocitele, nevrogliile, celulele endoteliale ale capilarelor cerebrale și se presupune că și neuronii înșiși, în urma contactului direct între macrofagele infectate cu celulele menționate anterior (9, 12).

Replicarea virusului în creier poate avea loc fără să producă, de la început, manifestări clinice; de asemenea, poate induce entități clinice acute (meningite, encefalite) autolimitante, ca și evoluții subacute ori cronice în funcție de relațiile care se stabilesc între agentul etiologic și organismul infectat (12).

Faptul că HIV infectează creierul unde se și replică nu este surprinzător, ținînd seama că HIV este genetic și morfologic asemănător cu virusul VISNA (un retrovirus neurotrop), care produce o boală cronică degenerativă la animale (9, 12).

Infecția sistemului nervos cu HIV, poate evolua uneori fără semne de implicare a răspunsului imun, în sînge, ceea ce particularizează acest tip de manifestări clinice; cercetarea răspunsului imun în lcr, poate constitui o sursă de informații noi în acest domeniu (14).

Se presupune că tulburările la nivelul sistemului nervos se datoresc constituirii edemului cerebral cu predominență în substanța albă, evident, îndeosebi în tractusurile fibroase albe, care fac legătura între diferite zone cerebrale. Aceste tulburări pot întrerupe comunicările nervoase normale și induc tulburări, inclusiv demența (9, 12).

La constituirea edemului ar putea contribui macrofagele, care ar pătrunde în substanța albă, unde ar elibera substanțe solubile, ce induc formarea de edem sau alte tipuri de leziuni (12).

Infectarea celulelor endoteliale ar putea face peretele capilarelor permeabil și ar contribui, de asemenea, la constituirea edemului și a tulburărilor electrolitice în creier.

S-a pus în evidență atrofia cerebrală ce însoțește demența la 60% dintre adulții cu SIDA/AIDS (9, 12).

Examenul lcr, arată pleiocitoză, creșterea proteinelor, scăderea glucozei, modificarea (de tip lent) a EEG. Tomografia computerizată evidențiază dilatația ventriculilor cerebrali și atrofie cerebrală. Histopatologic (în

cazurile avansate), se evidenţiază rarefacţie perivasculară multifocală, vacuolare focală a substanţei albe, macrofage şi celule multinucleate gigante perivascular şi în parenchim (9).

Unii autori presupun că aceste alterări sînt însoţite de modificări ale concentraţiei unor neuromediatori, neurotransmiţători, neurohormoni care în anumite condiţii, ar interveni în modularea funcţiilor imune, atît la nivelul unor centri cerebrali, cît şi la alte niveluri din organism, contribuind la producerea depresiei imune (9, 12).

Recent au fost descrise manifestări clinice neurologice la copil, care atestă declinul funcţiei cerebrale şi calcifierea nucleilor cerebrali de la baza creierului (9, 12).

Studiul prospectiv al unor copii, a căror apartenenţă la o grupă de risc era confirmată, a pus în evidenţă celulele multinucleate gigante, atrofia creierului, care par a se datora modificărilor în substanţa albă; de asemenea, la adulţi, apar modificări în substanţa albă. Copiii prezintă diminuări ale funcţiilor cerebrale şi pot ajunge la demenţă ca şi adulţii, dacă trăiesc mai mult timp.

Infecţia intrauterină determină modificări structurale importante subliniind efectul teratogen al HIV, modificări descrise în capitolul „Manifestările clinice în infecţia cu HIV". Evidenţierea particularităţilor infecţiei SNC cu HIV nu trebuie să dividă caracterul unitar al tulburărilor produse de acest tip (particular) de infecţie, în organismul uman. Acest concept a fost de curînd sintetizat

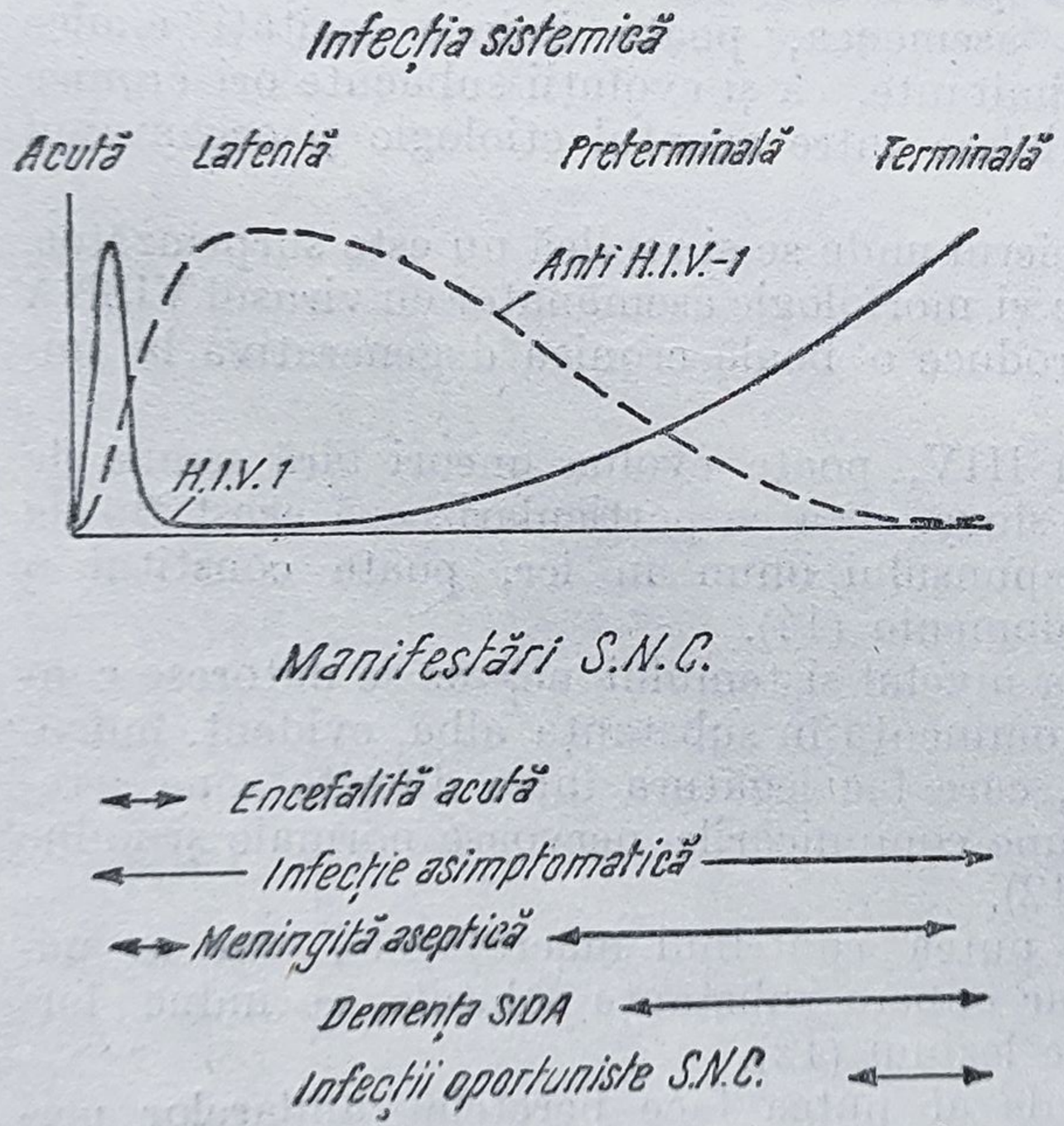

Fig. 9 — Stadiile infecţiei cu HIV în relaţie cu dezvoltarea demenţei SIDA/AIDS şi a altor complicaţii neurologice (Science vol. 239, 5 feb. 1988, p.587). În acest model (adaptat după Redfield) infecţia sistemică cu HIV se împarte în 4 faze: acută, latentă clinic, preterminală asociată cu infecţii oportuniste „minore" (care corespunde în linii mari fazei de ARC dar care include şi manifestările de debut ale sarcomului Kaposi) şi o fază terminală care corespunde infecţiilor oportuniste majore. Viremia acută este urmată de un titru înalt de anticorpi care conduce la supresarea replicării virale. Virusul persistă în faza de latenţă clinică în limfocitele T_4 şi probabil în macrofage afectînd lent mecanismele de protecţie împotriva infecţiilor oportuniste şi chiar împotriva virusului însuşi. La un moment dat, balanţa dintre răspunsul imun şi replicarea HIV_1 este perturbată intensificîndu-se multiplicarea virală. Aceasta conduce la accentuarea imunosupresiei. Observaţiile epidemiologice şi clinice actuale conduc la ipoteza conform căreia complicaţiile la nivelul SNC seproduc în acest cadru patogenic. Encefalita acută şi meningita aseptică acompaniază sau urmează curînd viremia iniţială şi se manifestă monofazic; multiplicarea virusului la nivelul SNC în această fază este limitată prin mecanismele de apărare imună. Infecţia simptomatică poate persista fără să invadeze parenchimul nervos şi fără să producă disfuncţii cerebrale. Scăderea apărării imune conduce la invazia şi replicarea HIV_1 în creier, astfel încît demenţa SIDA/AIDS este interpretată ca o sechelă tardivă şi necesită efectul permisiv al imunosupresiei.

îndeosebi în încadrarea patogeniei formei clinice denumite *AIDS dementia complex* (15) și prezentat schematic în fig. 9, 10.

c) *Dezvoltarea tumorilor* este în mare măsură asociată patogenic tulburărilor de imunitate (9, 12).

d) *Alte localizări* ale virusului:

În această categorie putem să includem pînă în prezent numai localizarea virusului în celulele intestinului subțire (duoden) (16), ceea ce ar susține infectarea acestora pe cale hematogenă sau prin mucoasa rectală, fapt care pune problema infectării directe prin lichid seminal (16). Izolarea HIV din mucoasa digestivă este convergentă cu realitatea clinică, în unele regiuni geografice (Africa: *slim diseases*), în care se constituie entități clinice digestive a căror etiologie nu a putut fi precizată și de asemenea cu amploarea ce trebuie acordată acestui tip de tulburări dată fiind localizarea virusului (cel puțin experimental), în celulele cu activitate neuroendocrină digestivă „celule enterocromafine".

Date anterioare subliniază posibilitatea cultivării HIV pe linii de culturi celulare digestive (17).

Implicațiile epidemiologice care rezultă din localizarea digestivă a HIV sînt de o amploare ce nu poate fi prevăzută încă; vor trebui să se dezvolte multe studii în această direcție.

În fig. 10 este schematizat în ansamblu mecanismul (potențial) patogenezei infecției cu HIV (9).

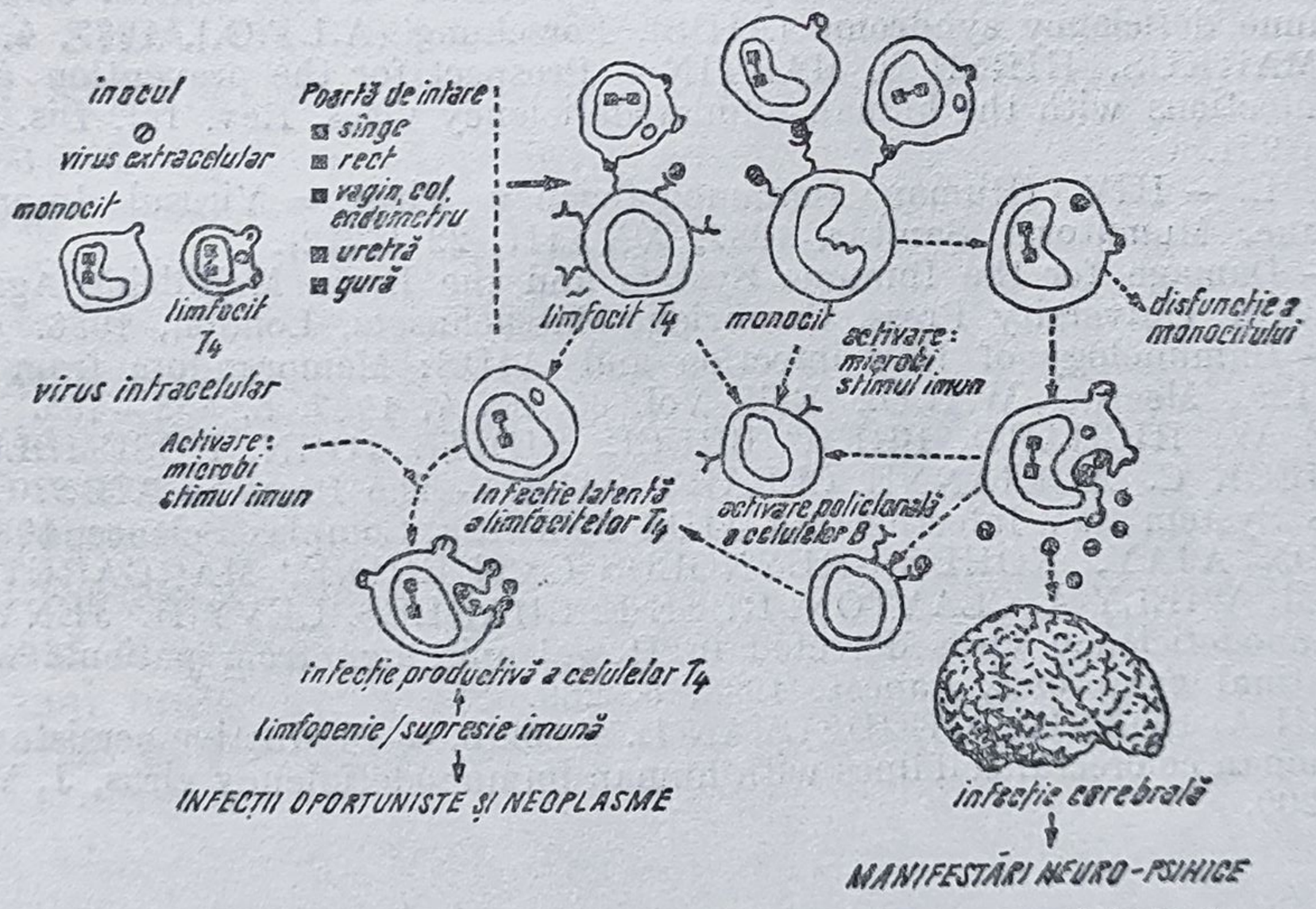

Fig. 10. — Patogenia infecției cu HIV (mecanism potențial) (Science, vol. 239, p. 620, 5 feb. 1988). Virusul pătrunde în organismul uman prin variate porți de intrare ca virus extracelular sau intracelular. Virusul se atașează și infectează celulele T_4 și monocitele. Monocitele pot de asemenea să fagociteze virusul. Infecția cu HIV există sub formă latentă sau cronică. După activarea celulei infectate virusul se multiplică rezultînd un efect citolitic asupra celulelor T_4. Monocitele pot servi ca un rezervor pentru HIV transportînd virusul în diverse părți ale organismului, în special la creier unde provoacă tulburări neuropsihice. Monocitele pot transmite de asemenea virusul celulelor T_4. Distrugerea celulelor T_4 conduce la imunosupresie cu dezvoltarea infecțiilor oportuniste și a neoplasmelor.

Bibliografie

1. VÉZINET-BRUN F. — Les rétrovirus humains. Intérêt en pédiatrie, Ann. Pédiatr. 1987, 34, 7, 1.
2. STAOL WONG, GALLO FLOSSIE, GALLO C.R. — Human T lymphotropic retroviruses,| Nature, 1985, 317, 395.
3. GALLO R.C., SALAHUDDIN S.Z., PAPOVIC M., SHEARER G.E., KAPLAN M., HAYNES B.F., PALKER T.J., READFIELD R., OLESKE J., SAFAI B., WHITE G., FOSTER P., MARKHAM P. — Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses from patients with AIDS and at risk for AIDS, Science, 1984, 224, 500.
4. LEVY PAUL JEAN — Les rétrovirus: un étrange famille, Recherche et Santé, 1987, 31, 3, 18.
5. BARRÉ-SINOUSSI F., CHERMANN J.C., REY F., NUGEYRE F., ROUZIOUX CH., ROSEMBAUM W., MONTAGNIER L. — Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk of AIDS, Science, 1983, 220, 868.
6. BAUM M. RUDY — The molecular Biology AIDS Researchers, probe structure and genetic of HIV in effort to understand virus, how it causes AIDS and weaknesses that might lead to therapies, Chemical & Engeneering News, 1987, November 23, 14.
7. GALLO C. ROBERT — The AIDS Virus. Sci. Amer. 1987, January, 39.
8. MONTAGNIER LUC, BRUNET, BAPTISTE JEAN, KLATZMANN DAVID — Le SIDA et son virus — La Recherche, 1985, 162, 16, 167, 750.
9. FAUCI S. ANTHONY — The human immunodeficiency virus infectivity and mechanisms of pathogenesis, Science, 1988, 239, 617.
10. CHANDRA PRAKASH, CHANDRA ANGELIKA, DEMIRHAN ILHAN, GERBER THOMAS — Chemotherapeutic approaches in the control of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS), Forschung (A.I.F.O.), 1987, 4, 196.
11. VOG MARKUS, HIRSH S. MARTIN — Prospect for the prevention and therapy of infections with the human immunodeficiency virus, Rev. Inf. Dis. AIDS, 1986, 8, 6, 991.
12. PĂUN L. — HIV (Human Immunodeficiency Virus) = Virusul Imunodeficienței Umane, Muncitorul Sanitar, 1987, XXXIII, 22 (1312).
13. * * * — Damage for the Immune System and the Brain Mobilizing Against AIDS, Harvard University Press, Cambridge-Massachusets, London, 1986.
14. * * * — Immunology of HIV infection and AIDS: Memorandum from a W.H.O./ I.U.I.S., Meeting, W.H.O., Bull. Vol. 65, nr. 4, 1987, b. 453—465.
15. PRICE W. RICHARD, BREW BRUCE, SIDITS JOHN, ROSEMBLUM MARC, SCHECK C. ADRIANNE, CLEARY PAUL — The Brain in AIDS: Central Nervous System HIV Infection and AIDS Dementia, Complex Science, 1988, 239, 586.
16. NELSON AJAY, KOHLER-REYNOLDS CATHERINE, MARGARETTEN WILLIAM, WIELY A. CLAYTON, RUSE E. CHARLES, LEVY H. JENY — Human immunodeficiency virus detected in Howel epitelium from patients with gastrointestinal symptoms, Lancet, 1988, 6, 259.
17. ADACHI A. KOENIG, GEUDELMAN D. și colab. — Productive persistant infection of human colorectal cell lines with human immunodeficiency virus, J. Virol., 1987, 61, 209.

4. EPIDEMIOLOGIE

4.1. Dimensiunile infecției în lume

a) *Morbiditatea actuală*. La sfîrșitul lunii februarie 1988, 133 de țări au comunicat la OMS 81 433 cazuri de SIDA/AIDS, cifră considerată inferioară realității (apreciată la 150 000 cazuri) (1).

Numărul purtătorilor de virus infectanți este estimat între 5—10 milioane (50—100 persoane infectate pentru un caz de SIDA/AIDS) ceea ce permite previziunea că în anul 1991 ar putea exista în lume 1 milion de cazuri de SIDA/AIDS, cazuri rezultate dintre persoanele infectate în prezent (1); SIDA/AIDS a fost semnalată pe tot globul (1).

În Statele Unite ale Americii s-au comunicat la Center for Diseases Control (CDC) 53 069 cazuri; s-au întegistrat încă 7 340 cazuri raportate de 41 țări din regiunea Americii (în afara SUA). Se estimează pentru anul 1991 270 000 cazuri în SUA (1).

În America, Europa și Australia cazurile SIDA/AIDS au apărut mai ales printre persoanele tinere (între 20—49 ani) bărbați, homo- sau bisexuali sau/și consumatori de droguri i.v. (1). Transmiterea heterosexuală a infecției a progresat de la 1 la 4% (1).

Din Europa au fost raportate 10 177 cazuri de către 27 țări; Europa este considerată în epidemie (1); Franța (55,3), Elveția (53,8) și Danemarca (44,7), au cele mai multe cazuri raportate la 1 milion locuitori (1). Se apreciază că în anul 1988 în Europa vor fi înregistrate 25 000 cazuri și că numărul purtătorilor se cifrează între 500 000 și 1 milion (1).

Din Africa, 41 de țări au raportat la sfîrșitul lunii februarie 1988, 9 788 cazuri de SIDA/AIDS, în majoritate cu transmitere heterosexuală, la care se adaugă transmiterea prin transfuzie de sînge (nesupusă controlului), prin utilizarea acelor și seringilor nesterilizate și de la mama infectată la făt (1).

Ultima modalitate de transmitere (mamă-făt) este de o importanță deosebită în teritoriile în care se înregistrează seropozitivitate înaltă (între 5—10%) la femeile însărcinate (1).

Nouăsprezece țări din Asia au raportat 233 cazuri, apărute îndeosebi la persoane care au locuit în alte zone geografice, în care prevalența bolii era importantă.

Din Oceania (inclusiv Australia și Noua Zeelandă) s-au raportat 826 cazuri (1).

b) Avînd în vedere faptul că infecția cu HIV_1 precedă cu cîțiva ani dezvoltarea formei clinice finale severe denumită SIDA/AIDS, *investigațiile epidemiologice* în legătură cu această formă clinică se bazează deopotrivă pe seroprevalența infecției ca și pe cazurile de SIDA/AIDS raportate (2).

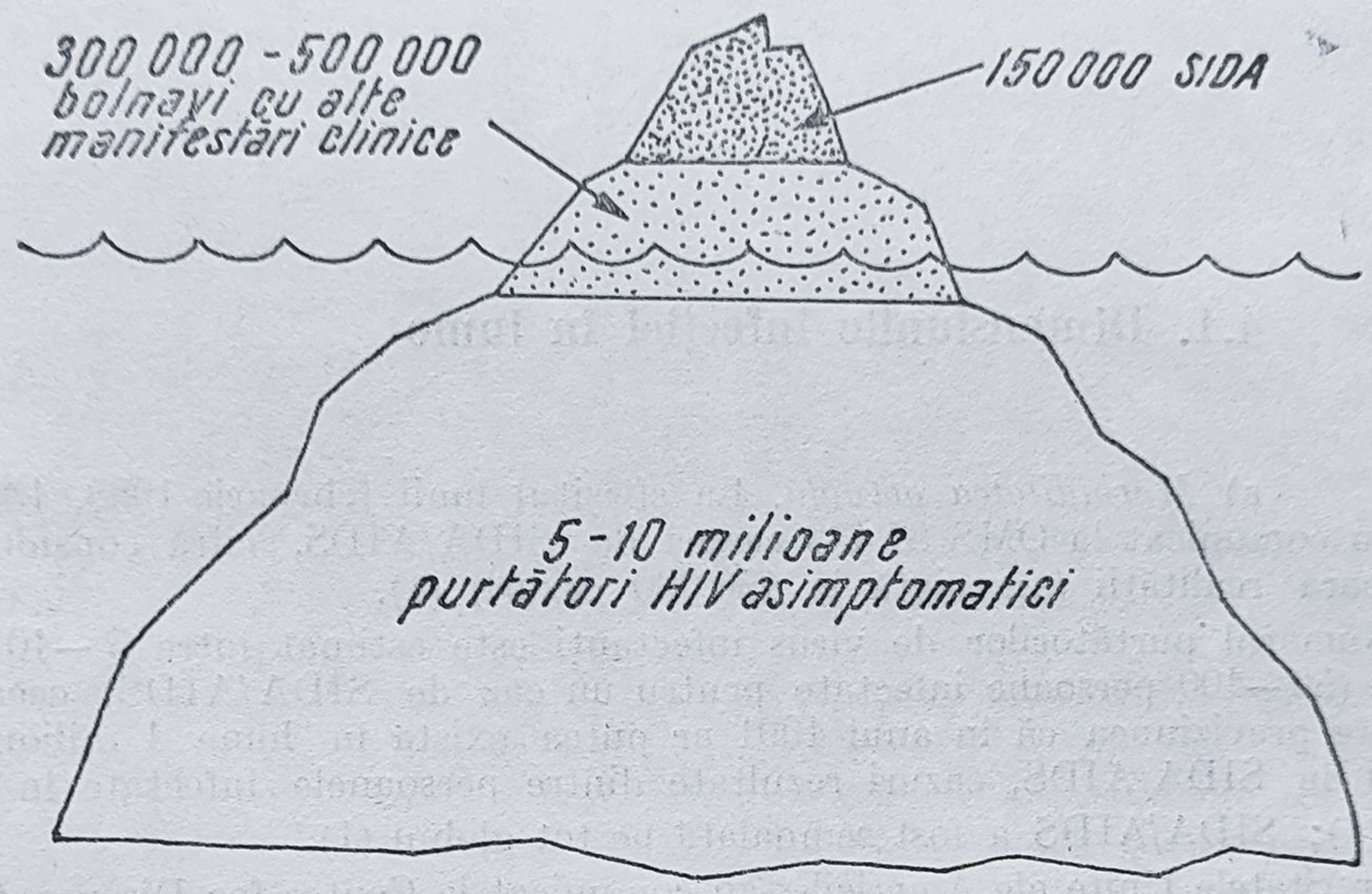

Fig. 11 — Estimarea la nivel mondial a numărului de bolnavi cu SIDA/AIDS, a celor cu alte modificări clinice, precum și a purtătorilor asimptomatici (WHO Bulletin nr. 54, 1988).

Delimitarea și raportarea cazurilor de SIDA/AIDS este grevată de metodologia încadrării în noțiunea de SIDA/AIDS. În decursul timpului au fost utilizate în acest scop trei definiții: *prima* elaborată de Center for Diseases Control (CDC), Atlanta, Georgia (SUA), adoptată și de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (3); această definiție se bazează pe date epidemiologice și clinice susținute obligatoriu de serologie pozitivă; *a doua* definiție stabilită de către un grup de lucru OMS la Bangui în Africa (4) dă prioritate datelor epidemiologice și de clinică și (din necesitate) admite diagnosticul de SIDA/AIDS în absența testelor serologice.

Aceste definiții au fost aplicate începînd cu anii 1985 respectiv 1986 (3, 4) și au fost utilizate în zone geografice diferite (prima în SUA, Europa, Asia și Oceania iar cea de-a doua în Africa) dovedindu-se (cea de-a doua) utilă pentru adulți dar insuficientă pentru supravegherea infecției cu HIV în general (2).

Cea de-a *treia* definiție (5, 6), rezultat al unui efort de sinteză făcut de CDC și OMS în anul 1987, se bazează pe de o parte pe generalizările rezultate din studiile epidemiologice și clinice pe de alta pe o apreciere mai corectă

Tabelul 4.1

Cazurile de SIDA/AIDS (raportate) la sfîrșitul lunii februarie la OMS (1)

	Nr. purtători de HIV — estimați	*Nr. cazuri SIDA/AIDS raportate*	*Nr. cazuri SIDA/AIDS estimate 1988—1991*	*Nr. țări care raportează*	*Seropozitivitate printre gravide*	*Transmiterea heterosexuală*
În lume	5 — 10 milioane	81 433	150 000	133		
Europa	500 000—1 000 000	10 177	25 000 (cazuri noi în anul 1988)	27		
Africa*		9 788		41	5—10 % (unele studii)	
Asia		233		79		
Oceania (inclusiv Australia și Noua Zeelandă)		826		3		
Statele Unite		53 069	270 000	1		a crescut de la 1—4%
Țări din zona Americii		7 340		41		

* Datele raportate sînt subevaluate

a valorii şi limitelor testelor serologice; mai mult, această definiţie valorifică în delimitarea noţiunii de SIDA/AIDS (în absenţa testării serologice sau în cazurile cu serologie „nedeterminată“ incertă) prezenţa entităţilor clinice revelante pentru SIDA/AIDS, dacă acestea au fost diagnosticate după o metodologie bine stabilită (5, 6).

S-a recurs la ultima revizuire a definiţiei în scopul de (5):

1. a urmări mai eficient manifestările clinice severe ale infecţiei cu HIV;
2. a simplifica raportarea cazurilor de SIDA/AIDS;
3. a creşte specificitatea definiţiei printr-o mai mare utilizare în diagnostic a probelor de laborator revelatoare pentru infecţia cu HIV_2;
4. a realiza o mai mare consecvenţă cu practica diagnosticului, în care la unele cazuri se include diagnosticul prezumtiv (fără confirmarea de laborator) pentru bolile care sînt revelatoare pentru SIDA/AIDS (pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, sarcomul Kaposi).

Subliniem pentru raţiuni deopotrivă teoretice şi practice că, nu trebuie confundată infecţia cu virusul imunodeficienţei umane cîştigate în întregul ei, (ce evoluează în variate forme clinice sau în cea mai mare măsură asimptomatic) cu ceea ce se înţelege prin forma clinică finală severă denumită SIDA/AIDS care se dezvoltă consecutiv constituirii depresiunii imune şi se manifestă clinic prin infecţii cu germeni oportunişti (bacterii, virusuri şi fungi), prin dezvoltarea tumorilor (sarcomul Kaposi şi limfoame) şi a unor manifestări neuropsihice cuprinse sub denumirea de *AIDS dementia complex*. Această confuzie *ar fi o mare eroare cu implicaţii epidemiologice nebănuite*.

Datele de seroprevalenţă au depins (şi mai depind într-o mare măsură) de limitele testelor serologice, de sensibilitatea şi specificitatea lor (2); cu toate limitele, informaţiile privind seroprevalenţa au reuşit să sugereze răspîndirea geografică şi dezvoltarea în timp a infecţiei cu HIV (2).

c) Din punct de vedere *istoric* aceste date converg (deşi primul caz a fost semnalat în SUA în anul 1981) în a susţine *debutul epidemiei în Africa Centrală* la sfîrşitul anilor '70; se asociază în acest sens atît detectarea anticorpilor (în serul de la băncile de sînge, recoltat în anul 1969 în Zair) (2) cît şi creşterea concomitentă, marcată în Africa, a morbidităţii prin boli revelatoare pentru SIDA/AIDS (meningita cu *Cryptococcus neoformans*, diareea cronică şi sarcomul Kaposi) (2). Studiile retrospective au putut confirma de asemenea cazuri izolate de SIDA/AIDS (diagnosticate în Europa), la africani, pe la mijlocul anilor '70 (2). Concomitenţa infecţiei cu HIV_1 şi HIV_2 în unele regiuni din Africa, densitatea infecţiei, unele similitudini antigenice între retrovirusurile umane şi cele simiene (care infestează maimuţe din Africa dar şi din Asia) dau suport ideii că originea geografică a infecţiei ar putea fi situată în Africa (2). Există însă şi îndoieli cu privire la localizarea geografică a originii infecţiei fie şi pentru faptul că nu au fost comunicate rezultatele testăgrilor sîngelui de la băncile de sînge din Europa şi SUA pentru anticorpii anti-HIV (2). J. Mann, directorul programului OMS, pentru combaterea SIDA/AIDS, consideră că *nu sînt argumente suficiente pentru localizarea în Africa a originii infecţiei*.

4.2. Sursa de infecție

Urmînd schema clasică în epidemiologie, este de reținut faptul că în infecția cu HIV *izvorul de infecție* îl reprezintă omul infectat, fiind acceptată ideea evoluției cronice (pentru toată viața) a infecției.

Această particularitate, unică în epidemiologie, în care infecția evoluează cronic invariabil (sau aproape invariabil) către deces, conturează pe de o parte dimensiunile dezvoltării epidemiei în timp, îndeosebi acumularea unui număr deosebit de mare de surse de infecție, iar pe de altă parte impactul psihologic asupra populației.

4.3. Căile de transmitere a infecției

Căile de transmitere a infecției cu HIV au fost sintetizate în tabelul 4.2 (7).

Inocularea de sînge reprezintă calea de transmitere a infecției cu HIV cu valoare de experiment în determinarea incubației și a importanței inoculului.

În SUA transfuzia de sînge și produse de sînge este implicată în transmiterea infecției în 2% din cazuri, pentru adulți, și 12% pentru copii (7); por-

Tabelul 4.2

Căile de transmitere a infecției cu HIV (7)

I. Căi cunoscute:

1. Inocularea de sînge:
   a) Transfuzia de sînge și preparate de sînge; utilizarea seringii comune printre consumatorii de droguri i.v.
   b) Înțepături cu acul, plăgile deschise și expunerea mucoaselor la contactul cu sîngele la personalul sanitar
   c) Injecții cu ace nesterilizate.

2. Sexuală:
   a) Homosexuală (între bărbați)
   b) Heterosexuală (de la bărbat la femeie și de la femeie la bărbat)

3. De la mamă (infectată) la făt

II. Căi investigate dar care nu s-au dovedit implicate în transmitere:

1. Contactul personal
   a) Între colocatari
   b) La personalul sanitar de îngrijire fără expunere la sînge sau la alte lichide biologice

2. Insecte

nind de la acest mod de transmitere a infecției s-a putut presupune și dovedi că agentul infecțios responsabil de producerea bolii este prezent în sînge, că sîngele poate fi considerat unul dintre lichidele biologice capabile să transmită infecția, să se implice practica injectării intravenoase a drogurilor în transmiterea infecției cu HIV, să se determine cu suficientă acuratețe durata incubației (apreciată recent la 4,5 ani în medie) (7); supravegherea donatorilor de sînge (capabili să transmită infecția) a dus la confirmarea existenței purtătorilor (7).

Delimitarea noțiunii de purtător infecțios (care transmite boala) a creat posibilitatea confirmării opiniei că purtătorii asimptomatici (similar cu alte infecții) transmit cu prioritate boala (7). Studiile efectuate în acest domeniu au dus la concluzia că un inocul suficient, pătruns în organism, pe o cale adecvată poate induce sigur infecția (7). Cu toate acestea determinarea dozei minime infectante este greu de realizat întrucît nu s-a găsit încă metoda cuantificării *in vivo* a virusului și că în afară de cimpanzeu, nu există un alt animal capabil să dezvolte infecția (7).

Evident că dacă un inocul mare de sînge (7) infectat cu HIV este administrat pe cale intravenoasă, riscul de infecție este foarte mare; proporțional, un inocul mic administrat pe cale parenterală reprezintă un risc mai mic (7).

Această informație a rezultat din supravegherea personalului sanitar care a suferit inoculări accidentale (de sînge infectat) prin înțepături cu ace de seringă. S-a stabilit pe această cale că timpul necesar pentru seroconversie este între 1—3 luni (7). În tabelul 4.3 sînt prezentate rezultatele studiilor asupra riscului infecției cu HIV asociată expunerii parenterale sau mucoase (7).

Tabelul 4.3

Studii asupra riscului infecției cu HIV asociate expunerii parenterale sau mucoase (7)

Studiu	*Nr. subiecților testați*	*Nr. subiecților pozitivi*	*Nr. pozitivi fără alt factor de risc*
Hirsch și colab.	33	0	0
Weiss și colab.	42	1	1
Henderson și colab.	150	0	0
Gerberding și colab.	94	0	0
Mc Cray și colab.	451	2	2
Total	770	3	3

Riscul rezultat din cumularea tuturor lucrărilor este de 0,76% și contrastează cu studiile asupra transmiterii virusului hepatitei B, în care riscul este între 12—17% (7); în același timp este subliniată importanța diferențiată a inoculului și a virusului implicat (HIV sau HBV).

Transmiterea infecției cu HIV prin injectarea intravenoasă de droguri, joacă un rol important în difuzarea infecției în Europa și SUA; 25% din toate

cazurile de SIDA/AIDS în Statele Unite și 17% dintre cele din Europa au ca factor de risc unic injectarea de droguri i.v. (7).

Cazurile de SIDA/AIDS apărute printre consumatorii de droguri i.v. rămîn cantonate în zone geografice distincte (în SUA — New York; în Europa în orașele mari din țările din sudul continentului: Franța, Spania, Italia). Importanța epidemiologică majoră a consumatorilor de droguri i.v. rezidă în faptul că aceștia realizează difuziunea infecției în restul populației prin transmiterea heterosexuală și în populația infantilă prin transmiterea perinatală (7). Nouăzeci la sută dintre consumatorii de droguri i.v. sînt heterosexuali masculini iar 30% sînt femei dintre care 90% sînt la vîrsta procreației (7).

Datele prezentate subliniază rolul consumatorilor de droguri i.v. în transmiterea heterosexuală a infecției în SUA și Europa (de sud-vest); se adaugă faptul că femeile consumatoare de droguri i.v. și femeile parteneri sexuali ai bărbaților consumatori de droguri i.v. realizează legătura epidemiologică cu transmiterea perinatală și SIDA/AIDS în pediatrie (7).

Aceste particularități rezultă din practica consumatorilor de droguri de a utiliza în comun „ustensilele": seringi, ace, recipiente de preparat soluții, în „galeriile calde", fără nici o măsură de igienă (7, 9).

Practica ilicită a consumului de droguri împiedică studiul organizat al detaliilor epidemiologice; cu toate aceste piedici în literatură se fac referiri la frecvența injecțiilor i.v., numărul zilelor de utilizare a seringilor nesterilizate și în ultimul timp la rolul factorilor sociali și economici în determinarea densității infecției. Persoanele cu un nivel economic scăzut reprezintă masa expusă major la infecții cu HIV (9).

Transmiterea sexuală, homo- și heterosexuală constituie calea principală de transmitere a HIV. Homosexualitatea reprezintă (primul caz de SIDA/AIDS cunoscut în lume a fost depistat în anul 1981 la un grup de homosexuali tineri care sufereau de pneumonie cu *Pneumocystis carinii*) în SUA calea de transmitere în 75% din cazuri (7).

Prima semnalare, de transmitere heterosexuală a infecției cu HIV datează din anul 1983 (7); studii efectuate în Africa, au arătat că în țările africane heterosexualitatea este modalitatea principală de transmitere a infecției cu HIV și este în creștere în ultimii ani în lume dar, rămîne încă la un nivel scăzut (4% din totalul infectărilor).

Distribuția cazurilor între sexe și pe vîrste susține de asemenea transmiterea heterosexuală în Africa (raportul între bărbați și femei este de 1 la 1 iar în SUA de 13 la 1); homosexualitatea ca și consumul de droguri i.v. nu sînt practicate în Africa. Vîrsta predominant afectată este aceea care se întîlnește în bolile transmise sexual (adulți tineri); mai mult, femeile cu SIDA/AIDS sînt mai tinere decît bărbații bolnavi de SIDA/AIDS, au mai mulți parteneri heterosexuali, iar bărbații mai multe relații cu prostituatele (7).

Transmiterea heterosexuală în SUA este de mică importanță (1,7% în anul 1985) dar nu trebuie pierdut din vedere faptul că studiem în prezent epidemiologia cazurilor infectate în jurul anului 1981 și, că studii prospective pentru SUA arată că în anul 1991, 10% dintre cazuri vor fi transmise heterosexual. În SUA, cazurile apărute la heterosexuali sînt grupate geografic în New York și Florida (similar cu consumatorii de droguri i.v.).

Diferențele geografice în ceea ce privește bazele epidemiologice ale infecției cu HIV între Africa și SUA se observă și atunci cînd ne referim la prostituție: factorul principal de risc pentru infecție în Africa este prostituția iar în SUA este asocierea acesteia cu consumul de droguri i.v. (7).

Infecția a fost studiată în SUA la cei ce au cerut să efectueze serviciul militar: 1,6‰ dintre solicitanți au fost pozitivi în timp ce în unele regiuni (probabil în care transmiterea heterosexuală este importantă) ca New York, procentul este de 10,6‰ pentru băieți și 8,3‰ pentru fete. În SUA transmiterea heterosexuală este mai importantă acum, decît cu 5 ani în urmă.

Riscul transmiterii sexuale este greu de calculat dar se presupune că infecția cu HIV se transmite mai greu decît alte infecții transmise sexual (7).

Cu toate că numărul partenerilor sexuali joacă un rol important atît pentru transmiterea homo cît și heterosexuală există lucrări care susțin că între seropozitivitate și practica sexuală specifică nu se pot face legături esențiale (7).

Este dovedită transmiterea infecției cu HIV de la bărbat la femeie și în proporție mai mică (deși există date concrete și în acest sens) transmiterea de la femeie la bărbat (7).

Datele cu privire la transmiterea pe cale sexuală a infecției servesc major la elaborarea programelor de educației în vederea limitării transmiterii infecției (7).

Nu s-au acumulat informații precise în legătură cu transmiterea perinatală.

În SUA, SIDA/AIDS la copii apare în principal la cei ale căror mame au fost consumatoare de droguri i.v., cele mai multe cazuri fiind raportate din New York, New Jersey și Florida (7).

Infecția poate fi transmisă fetusului în uter prin circulația maternă, în cursul travaliului (prin inocularea ori ingestia de sînge sau alte lichide infectate) sau la scurt timp după naștere prin consumul de lapte infectat. Numai infectarea intrauterină și cea parenterală au fost bine documentate: infecția intrauterină prin demonstrarea infecției la un copil născut prin cezariană, izolarea HIV din sîngele recoltat din cordonul ombilical, descrierea unor malformații faciale caracteristice la nou-născuți, malformații care sugerau că infecția a apărut între a 12-a și a 16-a săptămînă de gestație (7); într-un singur caz s-a susținut transmiterea parenterală a infecției (7).

Media transmiterilor perinatale nu este foarte bine precizată dar se apreciază a fi în jur de 50% (2, 7).

Căile (investigate), care nu au probat a fi implicate în transmiterea infecției cu HIV sînt:

— Insectele se pare că nu transmit infecția; argumentele împotriva transmiterii infecției prin insecte au fost astfel formulate:

- vîrsta la care apare SIDA/AIDS nu susține transmiterea prin insecte;
- insectele nu fac selecția persoanelor după vîrstă;
- nu există nici o dovadă biologică care să susțină prezența HIV la insecte.

— Contactul personal:

- Personalul sanitar nu pare a depăși proporțional participarea la lotul de bolnavi (5,5%), față de procentul de reprezentare în totalul forței de muncă (5,4%) (7).

Nouăzeci și cinci la sută dintre bolnavii cu SIDA/AIDS apărut printre personalul sanitar, au confirmat apartenența la o grupă de risc; proporția printre bolnavii cu SIDA/AIDS care nu aparțin unei grupe de risc este de 5%, similară aceleia din personalul sanitar (7).

Studii efectuate în Zair (7), arată proporții foarte apropiate de infectați printre personalul sanitar, administrativ și muncitorii manuali (6,5; 6,4 și respectiv 6); în acest domeniu sînt necesare studii suplimentare (7).

● Contacte, în casă, nesexuale; supravegherea a 30 000 cazuri de SIDA/AIDS cu privire la contactele familiale, în casă, au arătat că alți factori de risc au fost implicați în transmiterea infecției (7). În tabelul 4.4. sînt prezentate date care susțin această afirmație (7).

Tabelul 4.4

Studii cu privire la riscul pentru infecția cu HIV printre contacții bolnavilor cu SIDA/AIDS (7)

Studiul	*Bolnavul index*	*Nr. bolnavilor-index*	*Nr. contacților în casă*	*Nr. pozitivi*	*Nr. pozitivi fără alți factori de risc*
Saltzman și colab.	Adulți (consumatori de droguri i.v.)	61	145	1	0
Rogers și colab.	Copii (transfuzați)	24	85	0	0
Fische și colab.	Adulți (haitieni, consumatori de droguri i.v.)	45	138	19	0
Redfield și colab.	Adulți (heterosexuali, consumatori de droguri i.v.)	7	11	1	0
Thomas și colab.	Femei	28	25	3	0
Lawrence și colab.	Adulți și copii (hemofilici)	29	42	0	0
Jason și colab.	Adulți și copii (hemofilici)	34	45	0	0
T o t a l		228	491	24	0

Din aceste studii rezultă riscul de 0,64% pentru acest tip de contact (7); cercetări efectuate în Africa arată că nu există nici un risc pentru contacții din casă (7).

4.4. Receptivitatea la infecție

Consecutiv abordării izvorului de infecție și a căilor de transmitere a infecției, este necesar să ne referim, în limitele informațiilor de care dispunem la *receptivitatea față de infecție.*

Un fapt constatat este acela că există cazuri în care, deși sînt creați parametrii necesari producerii infecției, aceasta nu are loc; încercările de a asocia susceptibilitatea la infecție cu factorii genetici nu au suficient suport științific (2, 12).

4.5. Grupele de risc

Dacă factorii care contribuie la rezistența la infecție nu au putut fi delimitați, se pare că cei care favorizează infecția au putut fi studiați mai bine, constituindu-se ceea ce în epidemiologia infecției cu HIV a fost grupat sub numele de factori de risc.

Delimitarea factorilor de risc decurge din studiul relațiilor între sursele de infecție cu căile și modalitățile de transmitere a infecției și cu receptivitatea la infecție, care în final conturează riscul pentru infecție. În tabelele 4.5 *a* și *b* și tabelul 4.6 este prezentată gruparea principalilor factori de risc (12, 13).

Tabelul 4.5 a

Cazurile cumulate de SIDA/AIDS la adulți pe grupe de transmitere și origine geografică — 31 decembrie 1987 (13)

Grupa de transmitere	*Originea geografică*				*Total nr.*	*%*
	Europa	*Africa*	*Caraibe*	*Alte/necunoscute*		
Homo/bisexuali	5 585	31	9	240	5 865	59
Toxicomani i.v.	1 918	19	2	5	1 944	20
Homosexuali/ Toxicomani	247	3	1	8	259	3
Hemofilici/tulburări de coagulare	348	0	0	1	348	4
Transfuzii	331	21	4	3	359	4
Heterosexuali	364	209	32	4	609	6
Alții/necunoscuți	371	99	61	14	545	5
Total	9 164(92 %)	382(4 %)	109(1 %)	275(3 %)	9 930	100

Tabelul 4.5 b

Cumularea cazurilor de SIDA/AIDS apărute la copii pe grupe de transmitere şi origine geografică

Grupa de transmitere	*Originea geografică*				*Total*
	Europa	*Africa*	*Caraibe*	*Alte zone*	
Mama cu SIDA/AIDS sau cu risc mare de SIDA/AIDS:					
— Toxicomani i.v.	90	0	0	0	90
— Transfuzii	9	0	0	1	10
— Contact heterosexual	21	5	8	0	34
— Alte/necunoscute	17	15	4	0	36
Hemofilici	38	0	0	0	38
Transfuzaţi	36	2	0	0	38
Alte/necunoscute	0	5	0	0	5
Total	211	27	12	1	251

Grupele de risc pentru adulţi şi copii în Europa de vest şi SUA păstrează aceeaşi ierarhie avînd trei dominante: homo- şi bisexuali, consumatori de droguri i.v., copii născuţi de mame cu SIDA/AIDS sau făcînd parte dintr-o grupă de risc majoră, ceea ce atrage atenţia asupra importanţei comportamentului sexual şi social al celor care prezintă SIDA/AIDS. Unitatea grupelor de risc se păstrează chiar şi în ceea ce priveşte transmiterea heterosexuală (6% în Europa, 4% în SUA); o singură deosebire atrage atenţia: infectarea, proporţional mai mare a copiilor în Europa (2,5% din cazurile de SIDA/AIDS), faţă de SUA (1,4%). Trebuie de asemenea reţinut faptul că jumătate din cazurile de sex feminin raportate în Europa, au apărut printre consumatoarele de droguri i.v. şi că 35,8% dintre cazurile apărute la copii au mame consumatoare de droguri i.v. (13).

Ţările din sudul Europei, Spania, Franţa şi Italia raportează 84% dintre cazurile apărute printre consumatoarele de droguri i.v. din Europa (13).

Este de asemenea important de reţinut că în Europa cazurile apărute după transfuziile de sînge la hemofilici şi la cei cu tulburări de coagulare reprezintă la adulţi 4 procente, iar în SUA 2 procente pentru cei ce au fost transfuzaţi sau au primit preparate de sînge i.v. şi 1 procent la cei ce sînt hemofilici sau suferă de tulburări de coagulare, ceea ce subliniază o participare redusă a terapiei cu produse biologice (sînge şi preparate de sînge), în transmiterea infecţiei cu HIV la adulţi în SUA (12, 13).

Printre copiii hemofilici şi cei transfuzaţi din Europa a apărut un procent egal de infecţii cu HIV, 15,7%, în timp ce în SUA transfuzia de sînge şi preparate de sînge contribuie cu 13% la cazurile de SIDA/AIDS apărute sub 13 ani iar printre copiii hemofilici sau cu tulburări de coagulare au apărut numai în 4% din cazuri (12, 13).

În Africa, se pare că primele cazuri de SIDA/AIDS au apărut în jurul anului 1980 (12) iar concentrarea cea mai importantă este în prezent în: Ruanda, Zair, Uganda şi Zambia (12).

Toate informaţiile privind difuziunea infecţiei cu HIV în populaţia din Africa converg în a susţine transmiterea majoră pe cale heterosexuală, la

Tabelul 4.6

Numărul total de cazuri de SIDA/AIDS — raportate la Centrul pentru Controlul Bolilor (CDC) din iunie 1981 pînă în 27 octombrie 1986 pe sexe şi grupe de risc, separat pe vîrstă (3)

Clasificarea grupelor de risc	*Adulţi şi adolescenţi*				*Total număr*	*%*
	Bărbaţi		*Femei*			
	Număr	*%*	*Număr*	*%*		
Bărbaţi homosexuali/ bisexuali	17 401	71	—	—	17 401	65
Consumatori de droguri i.v.	3 573	15	929	52	4 502	17
Bărbaţi homosexuali şi consumatori de droguri i.v.	2 088	8	—	—	2 088	8
Hemofilici/tulburări de coagulare	222	1	7	0	229	1
Cazuri provenite heterosexual de la persoane cu SIDA/AIDS sau risc de SIDA/AIDS	523	2	481	27	1 004	4
Transfuzii/preparate de sînge	279	1	172	10	469	2
Fără factori de risc cunoscuţi	610	13,2	200	11	810	3
Total	24 696	100	1 789	100	26 503	100
Copii sub vîrsta de 13 ani:						
— Hemofilici/tulburări de coagulare	13	8	—	—	17	4
— Părinţi cu sau fără risc pentru SIDA/AIDS (infecţia fătului de la mamă)	150	74	147	87	297	80
— Transfuzii/preparate de sînge	30	15	18	11	48	13
Nici una dintre grupele de mai sus	6	3	4	2	103	3
Total	203	100	169	100	372	100

* Aceste date sînt provizorii.
** Grupele de risc au fost înscrise după pondere.
Sursa: Centrul pentru Controlul bolilor, Atlanta, Georgia, SUA.
Riscul pentru copii în Europa este sistematizat în tab. nr. 4.5. b.

care se adaugă refolosirea acelor nesterilizate şi transfuziile de sînge infectat (necontrolat) (2, 7).

Spre deosebire de Europa şi SUA, unde bărbaţii homo- şi bisexuali şi consumatorii de droguri i.v. reprezintă grupele majore de risc, în Africa în afară de promiscuitatea sexuală, nici un alt comportament special nu domină transmiterea infecţiei cu HIV (12); distribuţia între bărbaţi şi femei este de 1 la 1 în Africa, faţă de 13 la 1 în Europa şi SUA (12). În Africa, datorită transmiterii majore heterosexuale toată populaţia activă sexual şi copiii acestora pot fi consideraţi cu risc pentru SIDA/AIDS.

Depăşirea unor bariere psihologice, a dificultăţilor tehnice şi financiare în supravegherea infecţiei cu HIV în Africa va fi desigur benefică în primul

Tabelul 4.7

Tipurile de difuziune a infecției cu HIV în lume (2, 10)

Tipul I	*Tipul II*	*Tipul III*
Grupul major afectat: bărbați homo- și bisexuali și consumatori de droguri i.v.	Grupul din populație cel mai mult afectat: heterosexualii	Infecția s-a dezvoltat mult mai recent, cu răspîndire printre persoanele cu parteneri sexuali numeroși
Perioada cînd s-a dezvoltat infecția sau a început să se răspîndească extensiv:		
Infecția a fost sesizată pe la mijlocul anilor 1970 sau începutul anilor 1980	Între 1970 și 1980	Între 1980 și 1985
Transmiterea sexuală		
Predominant homosexuală. Peste 50 % dintre bărbații homosexuali din unele zone urbane sînt infectați; transmiterea heterosexuală limitată, dar se prevede creșterea	Predominant heterosexuală. Pînă la 25 % din populația urbană între 20—40 ani este infectată și pînă la 90 % dintre prostituate	A fost documentată transmiterea homo- și heterosexuală. Prevalența infecției este foarte joasă chiar la persoanele cu parteneri multipli, ca prostituatele.
	Transmiterea homosexuală	
Transmiterea parenterală		
Consumatorii de droguri intravenos contribuie la constituirea celei mai largi proporții de infecții cu HIV în viitor; chiar majoritară în infecția actuală cu HIV în sudul Europei Transmiterea prin sînge și produsele de sînge nu mai constituie o problemă de durată dar există zeci de mii de persoane infectate pe această cale înainte de 1985	Transfuzia de sînge infectat cu HIV este o problemă majoră de sănătate publică. Acele și seringile nesterile contribuie la determinarea unei proporții nedefinite de infecții cu HIV.	Nu este o problemă importantă în prezent. S-au produs unele infecții cu HIV prin utilizarea de sînge sau preparate de sînge (infectat) importat.
Transmiterea perinatală		
A fost documentată mai întîi printre femeile consumatoare de droguri i.v. și femeile din zonele endemice pentru HIV_1	Problemă importantă pentru acele teritorii în care 5—15 % dintre femei, sînt HIV_1 pozitive	În mod obișnuit nu este o problemă.
Distribuția		
Europa de Vest, America de Nord, unele teritorii din America de Sud, Australia, Noua Zeelandă	Africa, Zona Caraibelor, unele teritorii din America de Sud.	Asia, Regiunea Pacificului (în afară de Australia și Noua Zeelandă), Orientul Mijlociu, Europa de Est, unele zone rurale din America de Sud.

rînd, pentru populația din aceste zone geografice, dar fără echivoc, în aceeași măsură va fi de folos comunității mondiale într-un domeniu al sănătății în care particularitatea constă în înregistrarea tardivă și incompletă a fenomenelor morbide și a detaliilor epidemiologice într-o infecție care duce invariabil (sau aproape) la deces.

În tabelul 4.7 și fig. 12 sînt prezentate în sinteză particularitățile epidemiologice ale infecției cu HIV pe zone geografice.

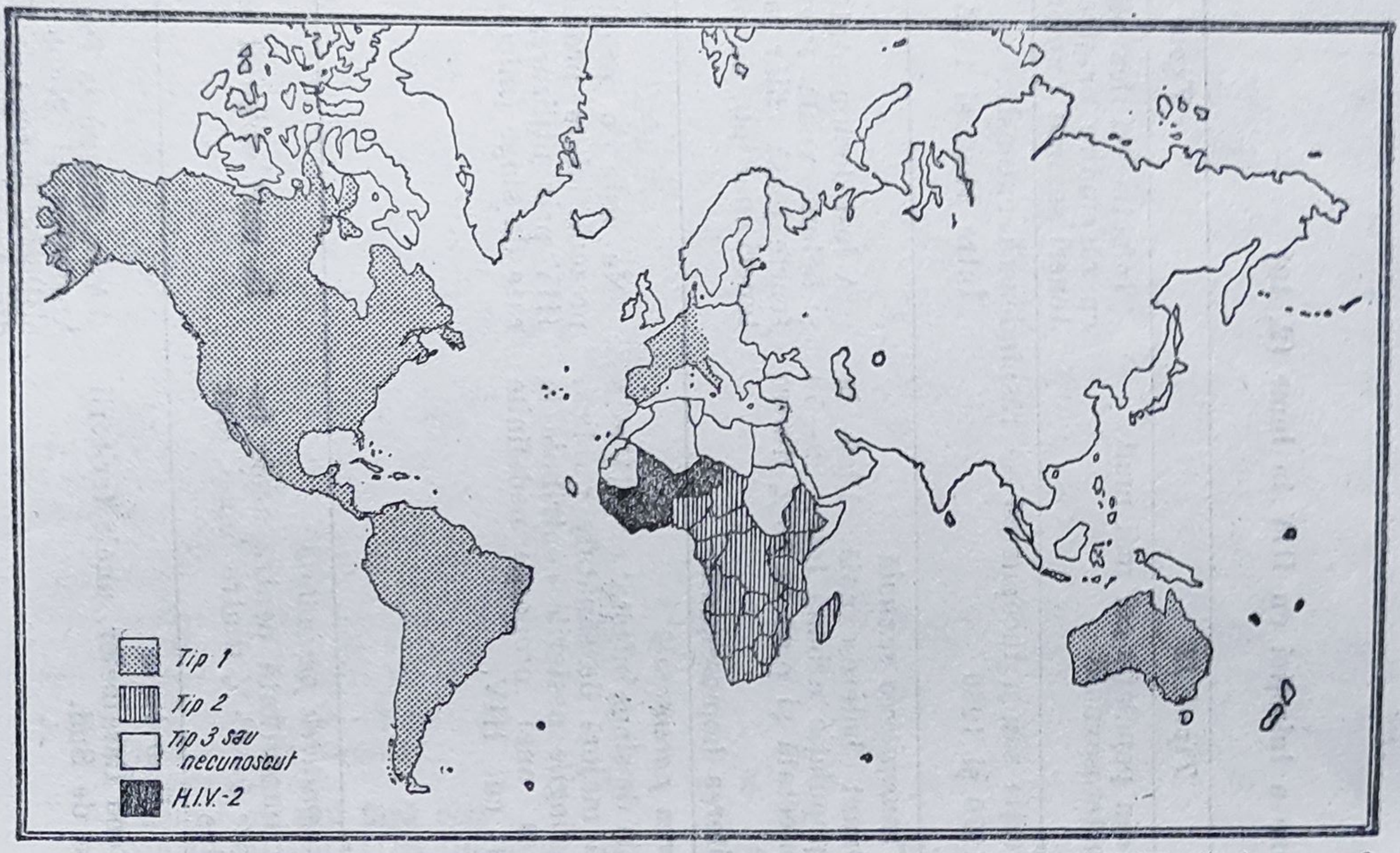

Fig. 12 — Tipuri epidemiologice posibile de răspîndire a infecției cu HIV (Science vol. 239, 5 feb. 1988, p. 577). Tipul 2 pare să fie în creștere în anumite zone din America de Sud, în timp ce tipul 3 pare să fie răspîndit îndeosebi în zonele rurale.

4.6. Dinamica epidemiologică actuală a infecției cu HIV

În cazul infecției cu HIV, dinamica epidemiologică actuală rezultă din modul de transmitere și receptivitatea la infecție existente în urmă cu cel puțin cinci ani. Detaliile epidemiologice actuale nu le vom putea sintetiza decît peste alți cinci sau mai mulți ani.

A) *Primul tip epidemiologic* al infecției cu HIV. Pentru a se putea aprecia intensitatea difuziunii infecției, în SUA s-au organizat *studii de prevalență, în principalele grupe de risc și în anumite grupuri din populație:*

— Homo- și bisexuali, consumatori de droguri i.v., hemofilici, parteneri sexuali ai persoanelor infectate cu HIV sau cu risc recunoscut.

— Donatori de sînge, solicitanți (civili) pentru serviciul militar, solicitanți pentru un loc de muncă, bolnavi din spitale-santinelă, nou-născuți, femei la vîrsta reproductibilității.

— Deţinuţi, prostituate, bolnavi de tuberculoză, studenţi.
— Heterosexuali fără alt risc cunoscut.
— Grupe de risc cu implicaţii demografice şi geografice.

Prevalenţa infecţiei cu HIV în grupele de risc:

1) Bărbaţii homosexuali şi bisexuali constituie grupul major de risc în SUA; procentul celor infectaţi este între 10 şi 70% (majoritatea cazurilor între 25—50%) (fig. 13); aprecierile se bazează pe 50 studii efectuate în 20 oraşe din 15 state ale SUA (14).

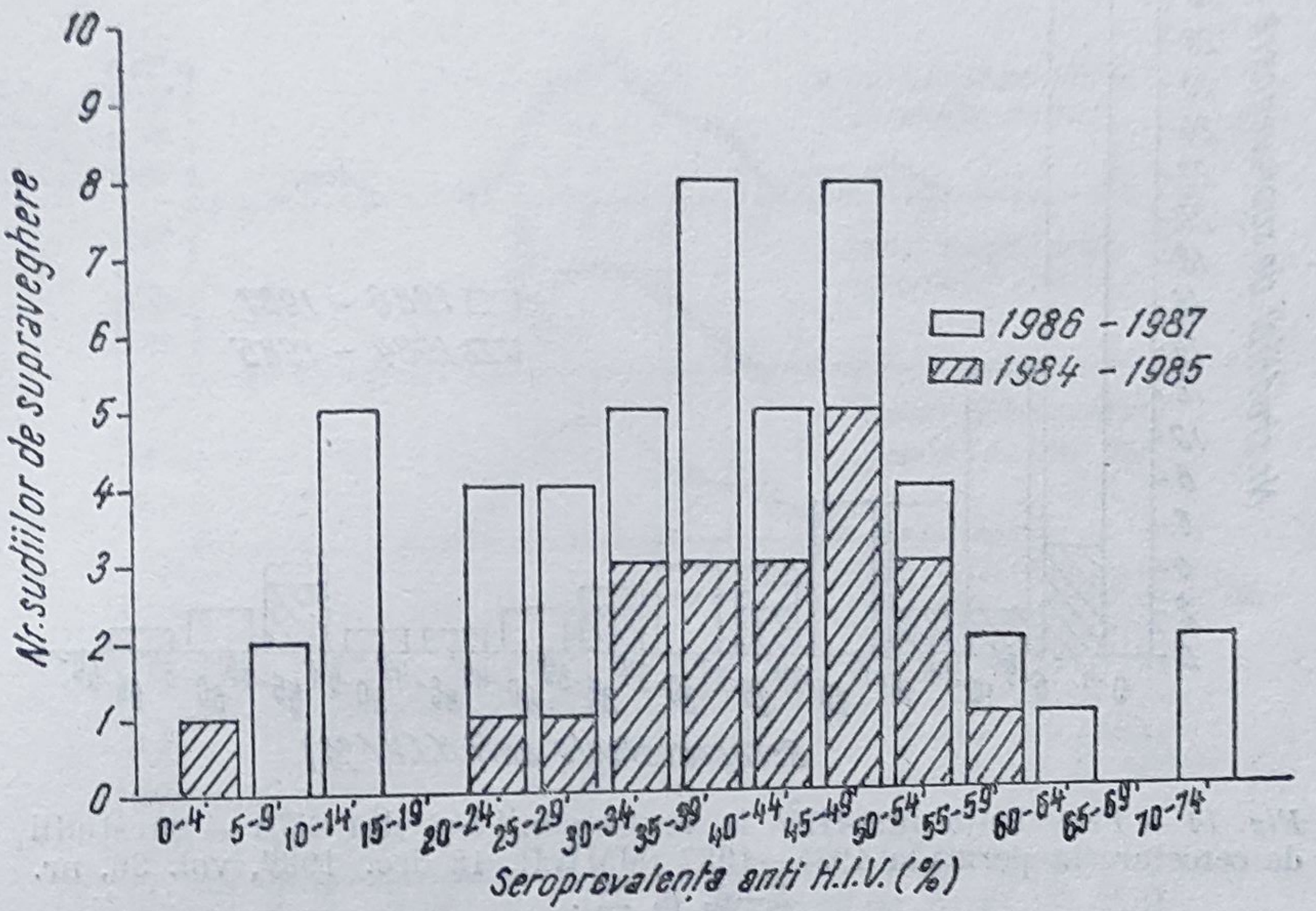

Fig. 13 — Prevalenţa anti-HIV la homosexualii şi bisexualii din SUA în perioada 1984—1987 — 50 studii de supraveghere (MMWR, 18 dec. 1987, vol. 36, nr. 5—6, p. 22).

Pe baza a 90 de studii efectuate în 53 oraşe din 27 state sau teritorii din SUA s-a ajuns la concluzia că procentul consumatorilor de droguri i.v. infectaţi este între 50—60% în New York, New Jersey, Puerto Rico şi de sub 5% în alte părţi ale ţării, cu excepţia coastei de est (14) (fig. 14).

Numărul celor incluşi în studiu reprezintă 15% dintre consumatorii de droguri i.v. din SUA (1,1 milion — cifră estimativă) (14); cea mai afectată regiune este cea din nord-est-ul SUA (14).

Importanţa majoră a acestei grupe de risc constă în transmiterea heterosexuală la partenerii sexuali şi de la mamă la făt (în cursul sarcinii) (14).

Hemofilicii au fost depistaţi a fi seropozitivi în ambele tipuri de hemofilie: A (70%) şi B (30%) (14).

Partenerii sexuali ai persoanelor cu risc crescut au fost depistaţi pozitivi între 10 şi 60%; diferenţele prea mari între rezultatele diferitelor studii necesită adîncirea cercetărilor pentru a se permite o apreciere corectă (14).

2) Donatorii de sînge, solicitanții pentru serviciul militar, bolnavii în spitalele-santinelă, solicitanții pentru locuri de muncă și femeile la vîrsta procreației pot oferi date importante cu privire la difuziunea infecției, întrucît categoriile menționate cuprind persoane cu risc diferit de a contracta infecția; rezultatele depind însă de măsura în care persoanele incluse în studiu nu fac într-adevăr parte din altă grupă de risc (14).

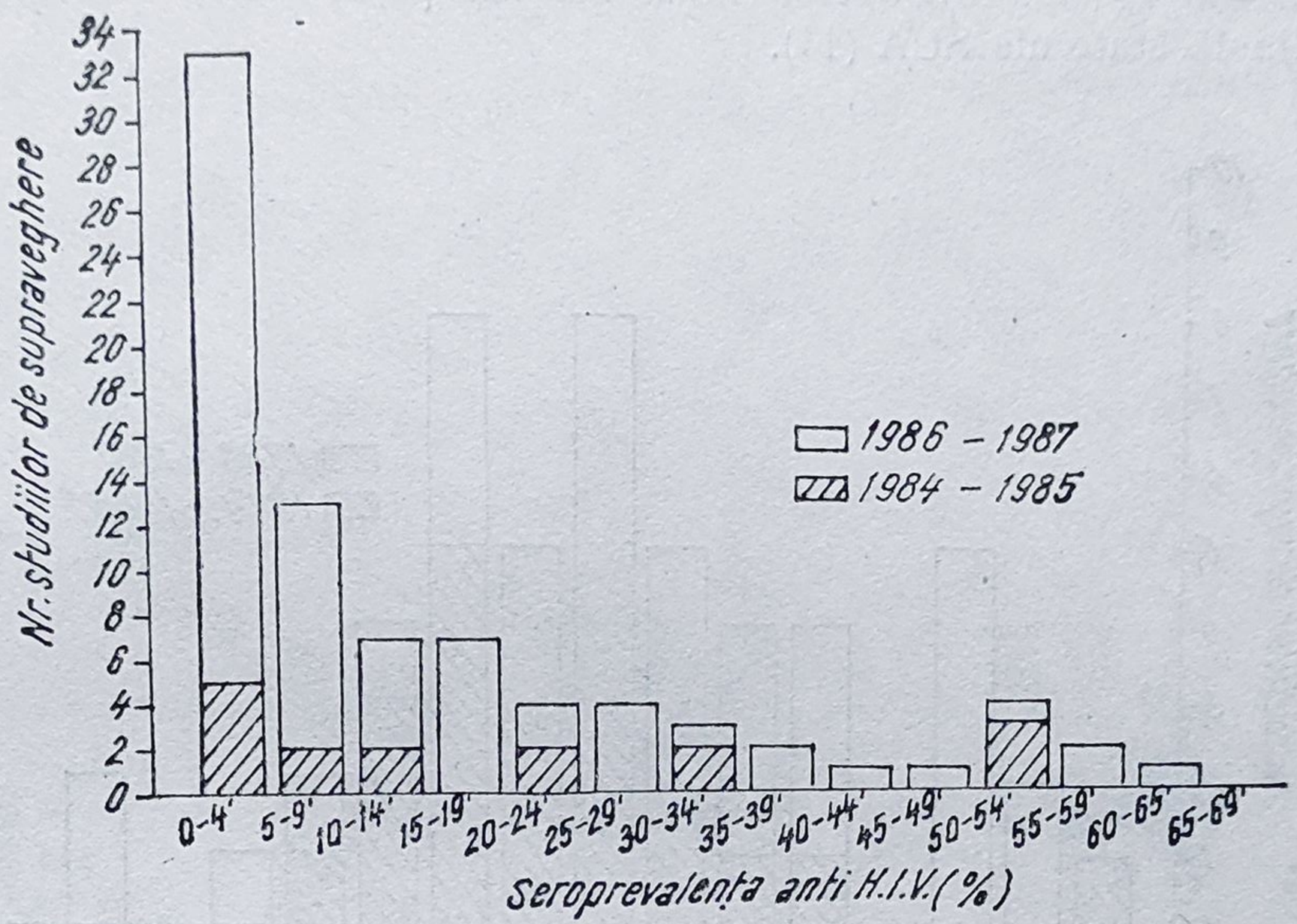

Fig. 14 — Prevalența anti-HIV la toxicomanii i.v. din SUA — 90 studii de cercetare în perioada 1984—1987 (MMWR, 18 dec. 1987, vol. 36, nr. 5—6, p. 22).

În figura 15 este reprezentată prevalența anticorpilor și a cazurilor de SIDA/AIDS în unele grupe de populații selectate, și de asemenea datele cumulative pentru SIDA/AIDS la un milion populație, pe vîrste (14).

Donatorii de sînge au fost depistați pozitivi în proporție de 0,043% (între cei care donează pentru prima dată sînge) și în 0,020% dintre 12,6 milioane donatori cercetați de Crucea Roșie americană între aprilie 1985 și mai 1987. Între anii 1985 și 1987 s-a observat un declin în seropozitivitatea donatorilor de sînge de la 0,035% la 0,012%, în primul rînd pe seama eliminării persoanelor seropozitive depistate (14).

3) Dintre datele de seroprevalență a infecției cu HIV printre deținuți, prostituate, bolnavi de tuberculoză, studenți, sînt de reținut procentele foarte variate de seroprevalență în rîndul prostituatelor, de la 0 la 45%, oglindind diferențe geografice (de circulație a virsului în populație), de comportament (asocierea consumului de droguri i.v.) și constituirea prostituatelor într-o categorie de mare risc pentru numeroșii parteneri sexuali și proprii lor copii (14).

4) Prevalența infecției printre heterosexualii (după ce seropozitivii dintre solicitanții pentru serviciul militar au fost cercetați repetat cu privire la apartenența la o grupă de risc) este de 0,021% (14).

Prevalența infecției cu HIV la cei care solicită asistență medicală în clinicile pentru boli transmise sexual (după eliminarea altor factori de risc), și consideraţi a reprezenta prin comportamentul sexual grupul cel mai expus la infecție, se situează între 0 și 12% (14).

5) Prevalența infecției cu HIV în funcție de factorul geografic, sex, grup și rasă evidențiază diferențe ușor de explicat în ceea ce privește factorul geografic și sex, dar mult mai greu (pentru momentul actual, imposibil) în legătură cu diferențele între grupurile etnice și rasiale.

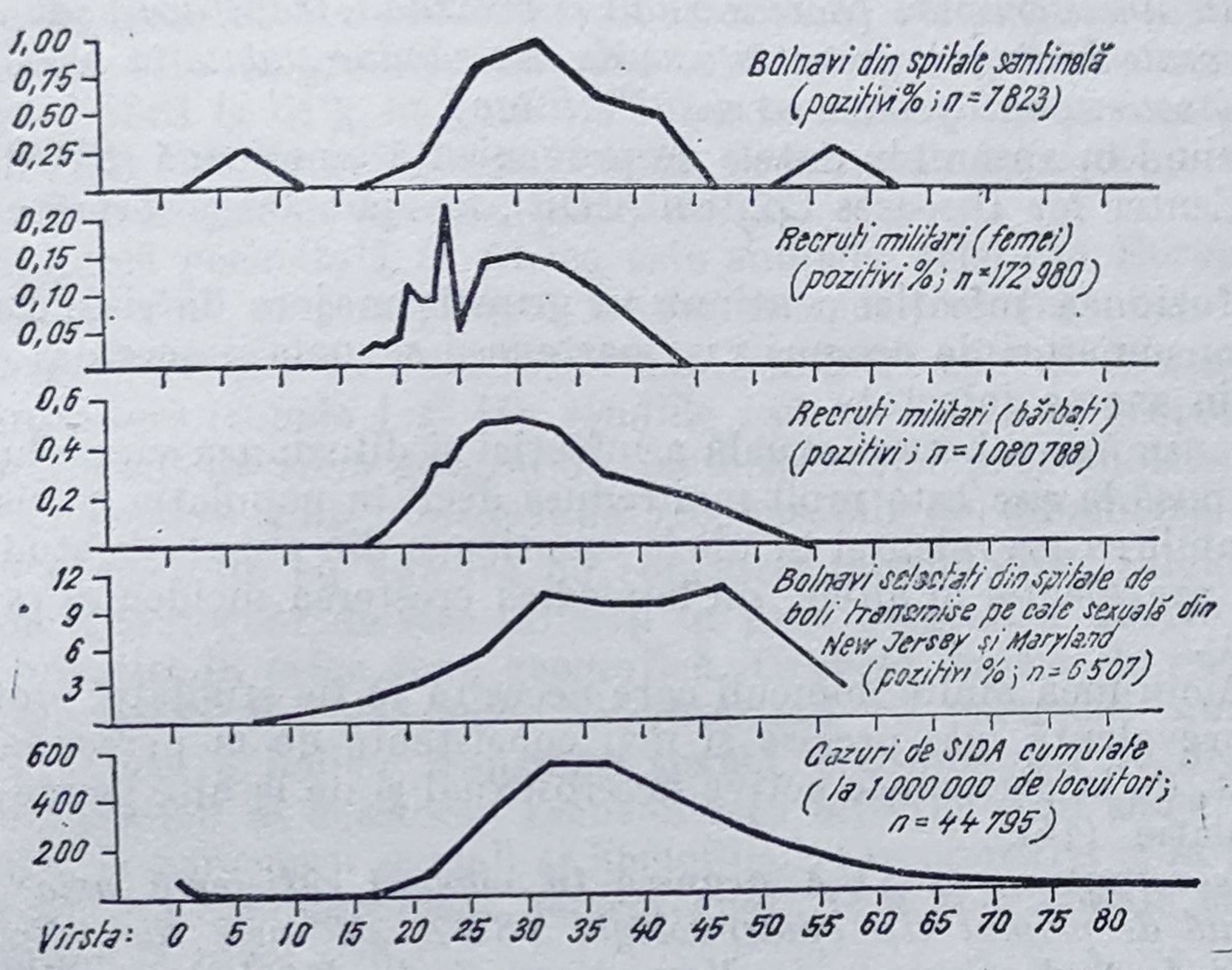

Fig. 15 — Prevalența anti-HIV și incidența cazurilor de SIDA/AIDS la grupe populaționale selectate și pe grupe de vîrste (MMWR, 18 dec. 1987, vol. 36, nr. 5—6, p. 45).

În ceea ce privește evoluția infecției în timp și incidența infecțiilor noi, aprecierile nu pot fi făcute decît asupra donatorilor de sînge și a solicitanților pentru serviciul militar, celelalte grupe de populație (bolnavii din spitalele-santinelă și solicitanții pentru locurile de muncă) nu au fost suficient supravegheate în timp.

În primele 24 luni de supraveghere a solicitanților pentru serviciul militar prevalența infecției a rămas stabilă; cu toate precauțiile se poate trage concluzia că nu a avut loc o creștere explozivă a infecției în populația din care vin solicitanții dar nici că infecțiile noi au încetat să apară (14).

Seroprevalența printre donatorii Crucii Roșii din SUA s-a redus de la 0,035% în anul 1985 la 0,012% în iulie 1987, în primul rînd pe seama eliminării seropozitivilor dintre donatori (14).

Dacă se cercetează donatorii la prima donare de sînge aceștia reprezintă 0,043% seropozitivitate (14).

Stabilitatea prevalenței nu implică eliminarea infecțiilor noi (13, 14), așa cum a fost demonstrat prin serotestarea celor care au făcut cereri pentru

serviciul militar la vîrsta de 20 ani, în anul 1987, comparîndu-se cu grupul similar de 19 ani din anul 1986.

Un studiu printre solicitanții pentru serviciul militar între 17—25 ani atestă că media de creștere a seropozitivilor (infecțiilor noi) pe an este de 0,5 ‰ la băieți și 0,1 ‰ la fete; testarea repetată în anii succesivi a arătat o creștere a infecțiilor noi de 0,77‰/an (14).

Datele Crucii Roșii americane arată că la testări repetate efectuate pe 3 milioane donatori s-a înregistrat o creștere a infecțiior noi de 0,003% anual (14). *Se poate aprecia pe baza acestor studii că în timp ce infecțiile noi continuă să apară în unele grupuri (homosexuali și bisexuali, transfuzați sau cei ce utilizează preparate de sînge), prevalența scade sau rămîne stabilă în altele (donatorii de sînge și solicitanții pentru serviciul militar).*

Apreciind în ansamblu datele de proveniență americană (SUA) analizate de către Center for Diseases Control (CDC), se pot trage următoarele concluzii:

a) Difuziunea infecției continuă în grupele majore de risc: homo- și bisexuali, consumatori de droguri i.v., partenerii sexuali ai acestora și la copiii născuți din mame infectate.

b) Transmiterea heterosexuală a infecției și difuziunea virusului în populația neexpusă la risc este mult mai redusă decît în populația cu risc crescut.

c) Stabilirea prevalenței în unele eșantioane din populația studiată, ca și reducerea prevalenței în altele, nu împiedică creșterea incidenței (apariția de cazuri noi).

d) Rămîn încă multe domenii care necesită să fie studiate; sînt necesare date de prevalență mai precise și mai consistente de la persoanele cu risc recunoscut, de la persoanele active heterosexual și de la alte grupe accesibile din populație (14).

Datele referitoare la SUA acoperă în măsură suficientă aria geografică caracterizată de primul tip epidemiologic (SUA și unele țări din America Centrală și de Sud, Europa de Vest, Noua Zeelandă și Australia).

B) *Al doilea tip epidemiologic* al infecției cu HIV este conturat geografic în Africa. Particularitățile evoluției epidemiei în Africa (etiologie multiplă: HIV_1, HIV_2, HTLV IV și încă un agent etiologic în studiu; transmiterea infecției predominant heterosexual demonstrată; difuziunea infecției influențată major de fenomene economico-sociale — urbanizarea etc.) o diferențiază de celelalte două tipuri epidemiologice și impune cu necesitate efectuarea de studii separate pentru adîncirea cunoașterii. Lipsa unor studii sistematice de prevalență și incidență sau poate mai exact studii disparate fără o coordonare creează dificultăți în aprecierea sintetică, de ansamblu, a evoluției epidemiei infecției cu HIV în Africa.

Pe baza datelor existente se poate aprecia polivalența etiologică cu toate consecințele asupra studiilor de seroprevalență și incidență: transmiterea predominant heterosexuală (raport bărbați — femei 1 la 1, majoritatea înbolnăvirilor la vîrsta activă sexual și la vîrsta mai tînără a femeilor), constituirea în grupă majoră de risc a prostituatelor și predominanța urbană a infecției urmînd fenomenelor sociale de concentrare în urban a populației din Africa (2).

Predominanța urbană a infecției este susținută de studii efectuate în Zair, studii care arată că între anii 1970—1980 seroprevalența a crescut de zece ori (14) la femeile gravide din Kinshasa, în timp ce în mediul rural a

rămas stabilă — joasă (0,8%), între anii 1976 şi 1986, ceea ce subliniază că rata transmiterii rămîne stabilă atîta timp cît nu intervin elemente care să o crească (modificarea stilului de viaţă, comportamentul sexual în special) (2).

După introducerea HIV, într-o populaţie în care există practica partenerilor sexuali numeroşi, expuneri la transfuzii de sînge , ace şi seringi nesterilizate, se constată difuziunea rapidă a infecţiei (2).

Pe lîngă comportamentul sexual (numărul partenerilor) difuziunea infecţiei este favorizată de condiţia anatomică a mucoaselor genitale, existenţa ulceraţiilor, a metritelor care favorizează, e adevărat diferenţiat, dar favorizează pătrunderea infecţiei cu HIV inclusiv prin infectarea (locală) a limfocitelor T_4 concentrate predominant la nivelul ulceraţiilor (2).

Prevalenţa HIV la prostituatele din unele oraşe din Africa a crescut de la 8% în anul 1981 la 61% în anul 1985, iar la bărbaţii ce prezentau şancru de la 0% în anul 1980 la 17% în anul 1985, documentînd existenţa unei difuziuni înalte a infecţiei în această perioadă (2).

Transmiterea perinatală în Africa este similară celei din Europa, în jur de 50% atunci cînd este implicată mama seropozitivă (2).

Cu toate diferenţele care au fost subliniate între cele două zone geografice de transmitere (zonele I şi II), studiile care se referă la grupele de risc arată că indiferent de zona geografică, factorii de risc predominanţi în zona geografică respectivă sînt întotdeauna responsabili de difuziunea infecţiei.

Datele prezentate cu valoare de concluzie indubitabilă subliniază eficienţa egală a factorilor de risc (diferiţi în zone geografice diferite) asupra difuziunii infecţiei în orice zonă geografică. Grupele majore de risc se compun din homosexuali, bisexuali, heterosexuali cu parteneri numeroşi şi frecvenţă crescută a bolilor transmise sexual, consumatorii de droguri i.v. şi partenerii sexuali ai acestora. Transmiterea infecţiei prin sînge şi preparate de sînge, la partenerii sexuali ai hemofilicilor seropozitivi şi în populaţia activă sexual, (cu comportament heterosexual), fără apartenenţă la o grupă de risc, rămîne la nivel redus.

C) *Al treilea tip epidemiologic* al infecţiei cu HIV. Din aceste concluzii reies şi *similarităţi sugestive epidemiologice* ale difuziunii actuale a infecţiei cu HIV în zona a III-a geografică (Asia, Orientul Mijlociu, Europa de Est, unele teritorii din America de Sud) în care pînă în prezent numărul cazurilor de SIDA/AIDS depistate nu permite încă particularizarea epidemiologică a zonei. Este necesară supravegherea prevalenţei şi incidenţei infecţiilor cu HIV pe eşantioane reprezentative din populaţie ca şi a cazurilor de SIDA/AIDS în scopul asigurării unor concluzii fundamentate care să genereze măsuri eficiente.

Concluzii

1. Difuziunea virusului imunodeficienţei umane (HIV_1, HIV_2 etc.), în populaţie continuă (datele mondiale de seroprevalenţă şi incidenţa susţin afirmaţia) (1, 2, 13, 14).

2. Grupele de risc (homosexualii şi bisexualii, consumatorii de droguri i.v., heterosexualii cu parteneri numeroşi şi infecţii cu boli transmise sexual frecvente, copii născuţi din mame infectate cu HIV, consumatoare de droguri i.v. în special, sau cu risc crescut) constituie indiferent de tipul epidemiologic dominant, respectiv zona geografică, elementul esenţial al difuzării infecţiei (2, 7, 8, 13).

3. Difuziunea heterosexuală a infecţiei rămîne încă la nivel scăzut (2, 7, 8, 14).

4. Supravegherea difuziunii infecţiei prin testarea seroprevalenţei în eşantioane reprezentînd segmente reprezentative din populaţie (donatori de sînge, femei gravide, cei care solicită angajarea în muncă, bolnavi care solicită asistenţă pentru boli transmise sexual, recruţi, persoane care se reîntorc după un sejur îndelungat în zonele endemice etc.) ca şi a celor care fac parte din grupele de risc poate oferi datele necesare unor concluzii bine fundamentate privind difuziunea infecţiei (14, 15).

5. Supravegherea epidemiologică a difuziunii infecţiei în populaţie se bazează în mod egal pe studiile de seroprevalenţă şi incidenţă (în unele eşantioane reprezentative) (14, 15), ca şi pe anchete epidemiologice minuţioase a fiecărui caz de SIDA/AIDS în parte, dominanta fiind determinată nu numai de concepte (şi acestea supuse revizuirii continue), ci mai ales de limite şi constrîngeri ce pot apărea în cazul supravegherii şi combaterii infecţiei cu HIV (2, 8).

Bibliografie

1. * * * — De point en point, W.H.O., 1988, 54.
2. PIOT PETER, PLUMMER A. FRANCIS, MHALU S. FRED, LAMBORAY LOUIS-JEAN, CHIN-JAMES, MANN M. JONATHAN — AIDS: An international perspective, Science, 1988, 239, 4840, 573.
3. * * * — WHO/CDC Case Definition for AIDS/Weekly Epidem. Rec., 1986, 61—69.
4. W.H.O. — Workshop on AIDS in Central Africa Bangui, Central African Republic, WHO/CDC/AIDS/85, 1985, 1.
5. W.H.O. — Morb. Mort. Weekly Rep., vol. 36, (supl. 1 S), 14 august 1987.
6. PĂUN L. — Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Ponderea majoră a manifestărilor clinice în definirea sindromului de imunodeficienţă cîştigată (SIDA/AIDS). O orientare nouă. Muncitorul Sanitar, 1987, XXXIII, 52 (1842).
7. FRIEDLAND H. GERALD, KLEIN S. ROBERT — Transmission of the human immunodeficiency virus, New Engl. Med. J. 1987, 317, 18, 1 125.
8. CURRAN W. JAMES, JAFFE W. HAROLD, HARDY A. ANN, MORGAN MEADE, SELIK M. RICHARD, DONDERO J. TIMOTHY — Science, 1988, 239, 4 840, 610.
9. Human Immunodeficiency Virus Infection in the United States: — A review of current knowledge, MMWR, 1987, 36, N S 6.
10. PĂUN L. — Dinamica difuziunii în populaţie a infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), Muncitorul Sanitar, 1987, XXXIII, 37 (1 827).
11. * * * — Immunology of HIV infection and AIDS. Memorandum from WHO/IUIS Meeting, WHO. Bull., 1985, 65, 4, 453.
12. AHLUVALIA B. — Inducer the Epidemiology of AIDS, chapter 3, în: AIDS Health Care Management Response (edit. by Blanchet D. Kevin), Aspen Publishers Inc., 1988.
13. * * * — Surveillance du SIDA en Europe. Rapport trimestriel nr. 16, 31 decembrie 1987, Centre Collaborateur OMS sur le SIDA.
14. Human Immunodeficiency Virus Infection in the United States: A Review of Current Knowledge, MMWR, 1987, 36, S-6.
15. * * * — Draft guidelines for a standardized methodology of HIV serosurveys, WHO Regional Office for Europe ICP/CDS/032, 15 februarie 1988.
16. FRANCE J.A., SKIDMAN A.C., ROBERTSON R.J., BRETTLE P.R., ROBERTS K.J.J., BURNS M.S., FOSTER A.C., INGLIS M.J., GALLOWAY F.B.W., DAVIDSON J.S. — Heterosexual spread of human immunodeficiency virus in Edinburgh, Brit. Med. J., 1988, 296, 526.

5. MANIFESTĂRILE CLINICE ÎN INFECȚIA CU HIV

Istoricul infecției cu HIV, în mod particular a manifestărilor clinice finale cuprinse sub denumirea de SIDA/AIDS, începe „oficial" în anul 1981 prin semnalarea (clinică și epidemiologică) a infecției pulmonare cu *Pneumocystis carinii* la un grup de homosexuali masculini din New York. Era vorba de manifestarea clinică a unei infecții oportuniste apărute în evoluția unui sindrom de deficit imun. În anii care au urmat manifestările clinice apărute în infecția cu HIV au fost circumscrise etiologic în două grupe:

— cele induse de dezvoltarea infecției cu HIV

— cele ce apar consecutiv infecției cu germeni oportuniști și dezvoltării tumorilor (consecințe ale depresiunii imune — celulare și umorale — indusă în infecția cu HIV).

Infecția cu HIV se dezvoltă, în general, între parametrii clinici relevanți pentru majoritatea infecțiilor virale, variind între infecții inaparente și forme clinice severe, invariabil mortale; această caracteristică generală își pune major amprenta în delimitarea entităților clinice.

Manifestările clinice concrete, în infecția cu HIV, rezultă îndeosebi din caracteristicile agentului etiologic de retro- și lentivirus, dotat cu o dinamică antigenică (îndeosebi a anvelopei virale) excepțională (de 100 ori mai rapidă decît a virusurilor gripale) capabilă să realizeze variante în zone geografice diferite și poate chiar în cursul infecției (îndelungate) (2) la același subiect, în ciuda tropismului major și unitar pentru sistemul limfatic și nervos ca și a imuno- și neuropatologiei; în același timp, structura genetică imună intervine reușind chiar respingerea inițială a infecției (1, 2). Aceste particularități ale HIV și ale organismului uman determină relații între virus și organismul infectat responsabile de detaliile evolutive ale infecției, în special de evoluția cronică (după o manifestare acută în numai 20% din cazuri), în cursul căreia uneori se parcurg etape distincte, iar alteori numai unele dintre ele surprinzînd prin nonconformismul evolutiv al infecției.

În constituirea tabloului clinic intervine, de asemenea, comportamentul sexual, calea de transmitere a infecției, vîrsta și agenții infecțioși oportuniști dominanți în mediul înconjurător; aceste particularități stau la baza diferențierii geografice a tabloului clinic (SUA și Europa de Vest față de Africa) ca și a particularităților clinice a infecției la nou-născut.

5.1. Clasificarea infecției cu HIV

Pe baza experienței clinice acumulate și a acestor considerații, s-a elaborat, și este în uzul practic clasificarea infecției cu HIV (tabelul 5.1) (2, 3, 4).

În continuare, vom aborda: infecția acută, limfadenopatia persistentă generalizată, boala constituțională, boala neurologică, infecțiile secundare (pulmonare, neurologice, cutanate, gastrointestinale și hepatice), tumorile.

Tabelul 5.1

Clasificarea infecției cu HIV

Grupul	I	Infecția acută
Grupul	II	Infecția asimptomatică
Grupul	III	Limfadenopatia persistentă generalizată
Grupul	IV	Alte boli
Subgrupul A		Boala constituțională
Subgrupul B		Boala neurologică
Subgrupul C		Boala infecțioasă secundară (oportunistă)
Categoria C 1		a. Pneumonia cu *P. carinii* b. Criptosporidiaza cronică c. Toxoplasmoza d. Strongiloidoza extraintestinală e. Isosporidiaza f. Candidoza — esofagiană — bronșică — pulmonară g. Criptococoza h. Histoplasmoza i. Micobacterioze — *M. avium* — *M. kansassi* j. Infecția cu v. citomegalic k. Infecția diseminată cu v. herpetic cu evoluție prelungită l. Leucoencefalopatia cronică multifocală progresivă
Categoria C 2 (altele)		a. Leucoplakia orală b. Herpesul zoster multidermatomal c. Bacteriemia recurentă cu *Salmonella* d. Nocardioza
Subgrupul D		Neoplaziile secundare a. Sarcomul Kaposi b. Limfomul non-hodgkinian c. Carcinoamele cu celule scuamoase d. Limfomul primar cerebral
Subgrupul E		Alte manifestări 1. Pneumonia interstițială cu limfocite 2. Alte boli (ce pot fi adăugate în viitor)

5.2. Infecția acută

În stadiul acut, infecția poate trece neobservată (asimptomatică) similar altor infecții virale (5) sau poate împrumuta simptomatologia primo-infecției cu virusul citomegalic CMV sau EBV (5); nu este asociată cu seroconversia care se produce într-un interval de două săptămîni pînă la 3 luni după încheierea episodului acut.

a) Manifestările clinice din infecția acută (simptomatică) includ (4, 5, 6):

1. Boala asemănătoare mononucleozei infecțioase *(mononucleosis-like)*: febră, mialgii, artralgii, somnolență, hipertrofie ganglionară și dureri faringiene.
2. Encefalopatia — cu evoluție reversibilă și dezorientare, pierderea memoriei, modificări de conștiență și personalitate.
3. Meningita.
4. Mielopatia.
5. Neuropatia.
6. Erupții cutanate, angine.
7. Hepatita acută cu icter și TGP crescut.

În prezența acestor manifestări clinice se poate emite suspiciunea pentru infecția cu HIV numai dacă există și alte argumente pentru aceasta (apartenență la un grup de risc); se recoltează o probă de sînge care va fi testat ulterior (pentru anticorpi anti-HIV) împreună cu serul pereche recoltat într-un interval de pînă la 3 luni de la manifestarea acută (7). Diferențierea față de alte cauze (etiologie) ce ar putea fi responsabile pentru manifestările din infecția acută cu HIV este dificilă și necesită explorări serologice, citologice, iar în cazul manifestărilor nervoase centrale, inclusiv explorări speciale (tomografia computerizată etc.) (7).

Frecvența cu care apare boala acută pare să nu depășească 20% dintre infecții, iar dintre manifestările clinice cea care mimează mononucleoza infecțioasă apare mai frecvent (7), în timp ce manifestările nervoase au o frecvență redusă (7).

Ținînd seama de implicațiile pe care le are diagnosticul de infecție cu HIV manifestată clinic ca mononucleoză infecțioasă este necesar ca la apariția simptomatologiei sugestive (atunci cînd în infecția cu HIV nu s-a produs încă seroconversia) să eliminăm alte cauze care ar putea fi responsabile pentru simptomatologie după metodologia din tabelul 5.2 (7).

Tabelul 5.2

Teste de explorare în diagnosticul infecției cu HIV

Boala	*Explorarea*
Mononucleoza infecțioasă	Paul-Bunnell
Infecția cu virus citomegalic	Serologie
Rubeola	Serologie
Stomatita cu herpes simplex	Culturi pentru VHS
Infecția cu adenovirus	Serologie
Seroconversia acută HIV	Anticorpi anti-HIV
Toxoplasmoza	Serologie
Faringita streptococică	Cultură bacteriană
Leucemia/limfomul	Explorare sanguină/medulară

Evoluția imediată a infecției acute cu HIV este favorabilă, dar cea în timp rămîne tot așa de incertă ca și în cazurile asimptomatice (7).

b) Consecutiv infecției, seroconversia — serologia pozitivă poate persista de-a lungul anilor, persoana respectivă fiind (pînă la 85% din cazuri) infectantă (4). În această perioadă starea generală a celor seropozitivi este nemodificată, examenul clinic nu relevă elemente clinice deosebite, în afară de cîteva adenopatii moderate în mărime și număr, decelate cel mai adesea în axilă (5); este ceea ce în clasificare a fost cuprins sub denumirea de: *infecție asimptomatică*.

5.3. **Limfadenopatia persistentă generalizată**

În cursul infecției cronice limfadenopatia persistentă generalizată se manifestă și a fost definită astfel: hipertrofie ganglionară de cel puțin 1 cm în diametru cu două sau mai multe localizări (altele decît cea inghinală) care persistă cel puțin trei luni în absența oricărei alte cauze (boală sau medicație) care este cunoscută că produce hipertrofie ganglionară (8).

Grupele de ganglioni afectați (simetric) sînt (în ordinea frecvenței): lanțurile cervicale anterioare și posterioare, ganglionii axilari, submandibulari, mai rar submentonieri, postauriculari, epitrohleeni și retroperitoneali.

La o treime din cazuri se asociază splenomegalia; biopsia ganglionară (cu indicații speciale) relevă *modificări necaracteristice* (8).

Adenopatia persistentă generalizată apărută în cursul infecției cu HIV necesită diferențierea de adenopatiile generalizate determinate de alți agenți etiologici; în tabelul 5.3 este sintetizată metodologia diferențierii prin la-

Tabelul 5.3

Etiologia limfadenopatiilor generalizate și metodologia diferențierii prin teste de laborator (7)

Boala	*Metode de diagnostic*
Infecții:	
Bacteriene	
Sifilis	Serologie
Bruceloză	Idem
Virale	
Mononucleoză infecțioasă	Paul-Bunnell
Infecția cu virus citomegalic	Culturi pentru CMV; serologie
Hepatită A	Serologie
Hepatită B	Serologie
Rubeolă	Serologie
Paraziți	Serologie
Toxoplasmoză	Serologie
Tumori	
Limfoame	Studiul sîngelui
Leucemii	Biopsie ganglionară
Alte	
Mixte	
Sarcoidoză	Tablou clinic; testul Kvieny

borator a cauzelor obișnuite care determină limfadenopatii generalizate (7).

Se asociază hipergamaglobulinemia, anergia la tuberculină și diminuarea răspunsului la mitogeni *in vitro* (5).

Evoluția spre forma clinică denumită SIDA/AIDS constituit se realizează în 10—30% din cazuri (8).

5.4. Alte boli

Alte boli (ce fac parte din grupul IV) includ în *subgrupul A* „boala constituțională". Această entitate clinică se caracterizează prin oboseală, febră, transpirații nocturne, scădere în greutate și diaree care apar intermitent la persoanele infectate (7). Pentru a nu se extinde nejustificat diagnosticul de boală constituțională apărută în cursul infecției cu HIV se impun, pe lîngă argumente epidemiologice, unele delimitări:

a) durata febrei trebuie să depășească o lună;

b) pierderile în greutate mai mari decît 10% față de greutatea normală (fără să se fi luat măsuri de scădere în greutate);

c) durata diareei să depășească o lună.

Existența a 1 sau 2 dintre semnele menționate mai sus asociate la poliadenopatie a fost în trecut denumită AIDS *Related Complex* (ARC). Această delimitare a ARC-ului a fost completată prin evidențierea unor infecții oportuniste, în primul rînd a candidozei bucofaringiene, zonei și leucoplakiei linguale (5). Alți autori (7) descriu această simptomatologie mai pe larg și o sistematizează sub denumirea comună de: „manifestări cutanate și ale cavității bucale" (7) (tabelul 5.4.).

Tabelul 5.4

Manifestări cutanate		
Fungice	— Tinea	— inghinală — picioarelor — alte localizări
	— Candida	— genitală — perioralâ — alte localizări
	— Pitiriazis versicolor	
Bacteriene	— Impetigo	
	— Foliculită acneiformă	
Virotice	— *Herpes simplex* (tipurile 1 și 2)	
	— oral	
	— genital	
	— perianal	
	— alte	
	— Varicela; herpes zoster	
	— Infecția cu virusul uman Papiloma	
Mixte	— *Molluscum contagiosum*	
	— Dermatită seboreică	

Tabelul 5.4 (continuare)

Manifestări în cavitatea bucală	
Carii și abcese dentare	
Ulcerații	— aftoase
	— herpetice
	— bacteriene
	— leukoplakia păroasă

Manifestările cutanate sistematizate în tabelul 5.4. pot apărea în cursul infecției cu HIV sau pot preexista și se exacerbează (7). Cea mai des întîlnită dintre aceste manifestări este dermatita seboreică ce apare pe față și pe scalp, dar poate apărea oriunde pe corp. Alte manifestări frecvente sînt tinea, candidoza penisului și a regiunii perianale, impetigo, herpesul genital sau perianal, ale căror recurențe sînt din ce în ce mai lungi și frecvente, iar tratamentul, deși eficace, trebuie repetat la fiecare recurență.

Candidoza orală nu poate fi tratată totdeauna prin aplicarea locală de antifungice și necesită terapie sistemică (7).

Leukoplakia păroasă se aseamănă cu un neg alb care apare pe partea laterală a limbii; deși etiologia este necunoscută, iar microscopia electronică nu a arătat nimic specific, s-a sugerat că pot fi implicate virusurile Epstein-Barr și Papiloma. *Leucoplakia păroasă pare să apară numai în cursul infecției cu HIV (5, 7).*

Limitele acestei patologii rămîn insuficient de bine conturate (5), iar practica clinică pune numeroase probleme care nu pot fi rezolvate decît prin supravegherea evoluției.

Manifestările clinice descrise pun medicului, care le-a sesizat și și-a asigurat suportul de laborator (specific) pentru infecția cu HIV, o problemă crucială atît pentru el însuși cît și pentru bolnav și anturajul acestuia: *cum va evolua infecția și în cît timp.*

Dacă infecția cu HIV este considerată pentru toată viața, dinamica evoluției clinice este foarte variabilă. Din experiența de pînă acum se disting unii markeri clinici și de laborator care pot contribui la formularea prognosticului (5, 7) (tabelul 5.5).

Manifestările clinice care anunță un prognostic de evoluție către SIDA/AIDS sînt: candidoza bucală (fără altă cauză de apariție) cu evoluție îndelungată, herpesul zoster (cu evoluție obișnuită sau atipică prin localizare, la o persoană sub 50 ani) și leucoplakia linguală.

Tabelul 5.5

Markeri clinici și de laborator pentru prognosticul SIDA/AIDS

	Aspecte clinice
	Leukoplakia păroasă
Simptome constituționale	Candidoza bucală
Herpes zoster	
	Laborator
	Scăderea gamainterferonului
Anemia	Scăderea răspunsului mitogen
Leucopenia	
Creșterea VSH	Scăderea răspunsului celular
Scăderea limfocitelor T_4	specific la HIV
Creșterea limfocitelor T_8	Scăderea anticorpilor anti-p 24
Creșterea IgA	

Aceste trei manifestări clinice par să aibă aproape aceeași valoare predictivă pentru o trecere în SIDA/AIDS în peste 50% din cazuri în următoarele 24—30 luni (5).

Febra, oboseala, diareea și pierderea în greutate (așa cum au fost delimitate anterior) anunță și ele un prognostic sever (5).

Dintre datele de laborator înscrise în tabelul 5.5 se pare că scăderea anticorpilor anti-p 24 anunță o trecere în SIDA/AIDS.

Subgrupul B. Boala neurologică va fi prezentată într-un capitol unitar intitulat „*Manifestările (clinice) neurologice*".

Manifestările (clinice) neurologice pot apărea atît înainte de dezvoltarea SIDA/AIDS (manifestări primare) cît și în cursul SIDA/AIDS (9, 10) și sînt constituite din tulburări induse de infecția primară cu HIV, infecții oportuniste și tumori (9, 10). În cursul infecției cu HIV pot apărea, mai rar, manifestări neurologice la persoane care sînt imunocompetente (9, 10).

1. *Manifestări neurologice primare.* Manifestările neurologice pot apărea la persoane care nu au dezvoltat încă sau nu vor dezvolta poate niciodată SIDA/AIDS; ele pot apărea în cursul bolii acute, contemporan cu seroconversia, în general în decursul a 3 luni de la producerea infecției și dezvoltă tabloul clinic al encefalitei, mielopatiei, neuropatiei acute sau meningitei datorîndu-se acțiunii directe a virusului (9, 10).

a. Encefalita acută se manifestă prin febră, oboseală, modificări ale conștienței și convulsii; recuperarea se produce după o săptămînă și nu rămîn sechele (9).

b. Neuropatia acută se manifestă cu paralizie facială care se recuperează în cîteva luni. Meningita acută poate fi constatată în cursul seroconversiei pentru HIV (9). Meningita aseptică atipică poate apărea, de asemenea, cu puțin timp înainte de constituirea SIDA/AIDS. Atipia se manifestă prin cefalee, febră, semne meningeene, ce evoluează cronic cu recăderi, implicarea nervilor cranieni, mai frecvent perechile V, VII și VIII. Neuropatia periferică, așa cum este întîlnită la bolnavii care au dezvoltat SIDA/AIDS, poate apărea și înainte (9), cu toate că mononevrita multiplă se spune că este mai frecventă în acest stadiu (9).

2. *Manifestări neurologice în SIDA/AIDS.* Manifestările clinice neurologice apar în SIDA/AIDS în aproape 10% din cazuri, dar la necropsie 75% dintre bolnavii decedați cu diagnostic de SIDA/AIDS prezintă leziuni cerebrale (9, 10, 11); aceste leziuni sînt induse atît de virusul însuși (HIV_1, HIV_2 etc., cît și de infecțiile oportuniste și dezvoltarea tumorilor. Entitățile clinice cele mai frecvent întîlnite sînt: encefalita, meningita, procesele înlocuitoare de spațiu cerebral, demielinizarea, retinita, mielopatia și neuropatia periferică; o entitate clinică ce s-a conturat recent a fost denumită *AIDS dementia complex* (9, 10, 11).

a) *Encefalita subacută* apare în aproape o treime dintre bolnavii cu SIDA/AIDS. Primele semne care apar constau din tulburări de conștiență cu toate că uneori se reține ca debut starea confuzională acută precipitată de febră (11). Simptomele majore ce afectează conștiența includ: tulburări de memorie, scăderea puterii de concentrație, lentoarea gîndirii. Semnele motorii cele mai frecvent întîlnite sînt: pierderea echilibrului, oboseala în membrele inferioare, tulburări ale mersului. Poate apărea letargia, pierderea libidoului, simptomatologia care mimează depresiunea psihică. Testarea performanțelor mentale scoate în evidență: încetinirea în răspunsuri verbale și diminuarea

performanțelor testelor de memorie recentă; se mai pot întîlni: ataxie, hiperreflexie generalizată. Boala poate progresa spre demență severă peste mai multe săptămîni sau luni, sau bolnavul poate rămîne imobilizat la pat, inconștient.

Tomografia computerizată evidențiază de obicei semne de atrofie corticală, dilatarea ventriculilor cerebrali și proeminența circumvoluțiunilor corticale. Pe EEG se înregistrează semne difuze de suferință bilaterală cerebrală; lcr-ul este modificat: pleiocitoză moderată de tip limfocitar, creșterea concentrației de proteine, scăderea concentrației de glucoză sau ambele. Acest tablou rezultă, de obicei, din acțiunea directă a HIV asupra creierului și, uneori, mai rar, encefalita poate fi produsă de virusul citomegalic, herpes, virusul varicelozosterian, micobacterii atipice (9, 10).

b) În mod obișnuit *meningita* apărută în SIDA/AIDS este produsă de un fung, *Cryptococcus neoformans*. Cefaleea constituie semnul principal, greața și vărsăturile apar la jumătate dintre bolnavi, iar fotofobia este mai puțin frecventă (9). Uneori această simptomatologie este precedată de febră, oboseală și pierdere în greutate. Examenul obiectiv pune în evidență redoarea de ceafă și semne neurologice de focar.

Lcr poate fi normal sau modificat: pleiocitoză, crește albumina și scade glucoza; diagnosticul etiologic se face prin colorarea frotiurilor sau culturi; este posibilă detectarea antigenului HIV în ser sau lcr. (9).

c) *Procesele înlocuitoare de spațiu* se realizează fie prin infecții oportuniste, fie prin tumori; se constituie deficite motorii sau convulsii; aceste semne sînt adesea precedate de confuzie sau letargie ce durează zile sau săptămîni. Procesul înlocuitor de spațiu este realizat mai frecvent de infecția cu *Toxoplasma gondii* care evoluează timp de 1—2 săptămîni cu cefalee; bolnavul este de asemenea confuz și letargic, dar aceasta poate rezulta din coexistența cu encefalita produsă de infecția cu HIV. În alte cazuri simptomatologia este dominată de convulsii și deficit neurologic. La examinarea clinică se evidențiază semne de focar, cel mai adesea hemipareză. Mai puțin frecvente sînt semnele de afectare cerebeloasă sau de trunchi cerebral, ca ataxia sau paralizii de nervi cranieni. Tomografia computerizată scoate în evidență leziuni în masa nervoasă care își măresc dimensiunile după injectarea substanței de contrast. Aceleași leziuni apar și după infecția cu *Candida albicans* sau *Mycobacterium tuberculosis* și uneori după limfomul cerebral primar (9).

Modificările serologice din toxoplasmoză sînt greu de interpretat datorită tulburărilor de imunitate. În cazurile de dubiu se încearcă chimioterapie de probă sau chiar biopsia cerebrală.

d) *Leucoencefalopatia multifocală progresivă*, o boală demielinizantă neobișnuită, apare numai la bolnavii ce au dezvoltat SIDA/AIDS. Se pare că această entitate clinică este produsă de infecția cu virusul Papova și se caracterizează clinic prin: hemipareză și ataxie, afazie și orbire care progresează pînă la deces (9). Tomografia computerizată evidențiază leziuni de densitate slabă fără modificări de contrast.

e) Cea mai frecventă cauză de modificare a acuității vizuale este produsă de *retinita prin infecția cu virus citomegalic*. Semnele precoce sînt: neregularitatea și îngustarea lumenului vaselor retiniene urmate de ocluzie, exsudat perivascular și hemoragii înainte de infarctizarea retinei. În lipsa tratamentului boala duce la orbire. *Infecția cu Toxoplasma* a fost de asemenea întîlnită ca agent etiologic al retinitei.

f) *Mielopatia vacuolară* se caracterizează clinic prin oboseală în membrele inferioare care poate coincide cu parestezii. Examenul neurologic poate evidenţia paraparezã, însoţită uneori de spasticitate sau ataxie, ori de amîndouă. În cazurile severe boala evoluează cîteva săptămîni sau luni şi poate sfîrşi cu incontinenţă urinară. Boala este asociată adesea cu encefalopatia subacută şi poate fi rezultatul direct al infecţiei măduvei spinării cu HIV (9).

g) *Neuropatia periferică* este frecvent întîlnită la bolnavii cu SIDA/AIDS şi este considerată ca un efect direct al infecţiei nervilor periferici cu HIV; se dezvoltă asociat cu encefalopatia subacută.

Semnele neurologice evidenţiază o neuropatie senzitivă şi motorie simetrică caracterizată clinic prin durere şi mai rar prin oboseală şi atrofii distale (tabelul 5.6) (9).

Tabelul 5.6

Semnele clinice ale mielopatiei vacuolare şi neuropatiei periferice (9)

Mielopatia vacuolară:	
Simptome:	parestezie
	oboseală în membrele inferioare
Semne:	paraparezã
	± spasticitate
	± ataxie
Neuropatia periferică:	
	distală
	simetrică
	disestezie
	± oboseală
	± atrofie distală

h) O atenţie specială se acordă în prezent entităţii clinice denumite *AIDS dementia complex* caracterizată clinic în principal prin: tulburări în funcţiile cognitivă, motorie şi comportamentală (mutism, incontinenţă, paraplegie şi mioclonus) (10, 11). Tulburarea cea mai importantă este deteriorarea treptată a funcţilor mentale şi motorii. La început, bolnavii nu-şi mai pot organiza decît cu greu activitatea zilnică, îşi pierd interesul pentru muncă şi pentru activitatea socială şi recreaţională. Se dezvoltă apatia, slăbesc funcţiile mentale, tulburările motorii apar mai tîrziu, dar pot apărea de la început tremurul extremităţilor şi instabilitatea în mers; la examinare se observă încetinirea mişcărilor globilor oculari şi a extremităţilor, încetinirea reflexelor (10, 11).

Cu timpul, creşte apatia, lentoarea în vorbire, mutismul, se dezvoltă demenţa severă. Tulburările în mers se accentuează, apar hipokinezie generală şi incontinenţă. Pot apărea variante la acest sindrom, cu anumite dominante, agitaţie, manie sau alte forme de psihoză organică sau oboseală cu paraparezã progresivă, ori disfuncţie extrapiramidală, bradikinezie, instabilitate posturală (10, 11).

Tulburările neuropsihice includ dificultăţi în secvenţele complexe, modificări în mişcările fine, rapide, reducerea fluenţei în vorbire, incluzînd vocabularul şi subiectul în discuţie; există însă o discrepanţă între acuzele subiective şi testele de memorie (12).

Datele clinice şi tulburările neuropsihice sînt asemănătoare cu ceea ce a fost denumit „demenţa subcorticală“ din paralizia supranucleară progresivă, boala Huntington şi boala Parkinson (10, 11).

Studiul asupra a 180 bolnavi cu SIDA/AIDS pe durata a trei ani a arătat că 50% au dezvoltat tulburări ale conştienţei; alte numeroase studii atestă tulburări în proporţii diferite (10, 11).

Po lîngă suferinţele reale determinate de infecţia sistemului nervos cu HIV sînt numeroase cazuri în care solicitarea psihiatrului nu poate fi justificată decît prin anxietate (12).

Subgrupul C (categoriile 1 şi 2) din grupul IV (boli infecţioase secundare oportuniste) cuprinde entităţi clinice a căror prezentare considerăm că este de preferat a fi făcută grupat, în funcţie de organele implicate: plămîn, tractusul gastrointestinal şi ficat, piele, concordant cu condiţia clinică în care se prezintă bolnavii, similar cu modul în care s-a procedat şi la prezentarea a ceea ce a fost cuprins sub numele de boală neurologică în subgrupul B din grupa IV. În acest sens bolile incluse în subgrupul C (categoriile C 1 şi 2) vor fi sistematizate pe organe şi ţesuturi, această prezentare răspunzînd şi faptului că acestea şi tumorile (subgrupul D) din grupul IV caracterizează clinic sindromul de deficienţă imună cîştigată — SIDA/AIDS (şi acesta o categorie clinică) — aşa cum a fost definit şi în cursul acestei lucrări urmînd definiţiei revizuite a CDC (13).

1. *Manifestările pulmonare* în SIDA/AIDS cuprind: infecţii oportuniste, infecţii neoportuniste şi manifestări clinice neinfecţioase; împreună, aceste manifestări reprezintă o bună parte, după unii autori (14) jumătate, dintre motivele de prezentare la medic.

a) *Pneumonia cu Pneumocystis carinii* deţine ponderea majoră în infecţiile pulmonare apărute în cursul SIDA/AIDS — 85% (14). După un istoric de 6—8 săptămîni dominat de greutate în respiraţie, tuse seacă şi febră, aproape totdeauna prezentă dar nu prea înaltă (rareori însoţită de frisoane) sugestia diagnosticului vine îndeosebi de la apartenenţa la o grupă de risc; în 20% din cazuri se observă de la repetarea primului episod (14). La examenul radiologic se evidenţiază infiltrat bilateral interstiţial şi alveolar ce porneşte de la hiluri către baze (14, 15); aceste modificări nu se constituie într-un tablou radiologic caracteristic pentru pneumonia cu *Pneumocystis carinii* şi nici scintigrama cu galium nu asigură diagnosticul (14). Diagnosticul se obţine prin evidenţierea chisturilor de *Pneumocystis carinii* în secreţiile pulmonare sau ţesutul pulmonar cu ajutorul unor coloraţii speciale (14).

Sputa se obţine cu dificultate în pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, ceea ce a condus la elaborarea unei tehnici de inducere a sputei prin respirarea unei soluţii saline de 3% pulverizată, 8 l/minut timp de 15—20', ceea ce a asigurat diagnosticul în 50% dintre cazurile confirmate apoi prin bronhoscopie (14).

Spălătura bronhoalveolară şi biopsia transbronşică asigură diagnosticul în 80% şi respectiv 85% din cazuri, iar împreună în peste 90% din cazuri (15). Această tehnică cere experienţă şi protecţia celui care o efectuează (ochelari şi mască).

Presiunea parţială a gazelor sanguine nu se modifică semnificativ în cursul pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* (14, 15).

Tratamentul etiologic joacă rolul principal; ventilaţia mecanică constituie mai degrabă excepţia decît regula (14).

Un procent de 70 dintre bolnavi supravieţuiesc primului episod de pneumonie cu *Pnemocystis carinii*, dar durata de viaţă după acest prim episod este de 9 luni în SUA şi 12,5 luni în Anglia (14). Recăderea survine la 20% dintre bolnavi iar profilaxia se face cu Cotrimoxazol (2 comprimate/zi) sau Fansidar (pyrimetamină+sulfadoxină) un comprimat săptămînal (14).

b) *Pneumonia cu virus citomegalic* pare doar o prezenţă asociată a virusului la pneumonia cu *P. carinii*, aşa cum reiese din practica terapeutică a acestuia din urmă (14).

c) *Tuberculoza pulmonară* determinată de *M. xenopi, M. kansassi M. avium intracellulare* este întîlnită în ultimul stadiu evolutiv al SIDA/AIDS cu predominanţă diferenţiată în diferite zone geografice şi este dificil de tratat.

Tuberculoza pulmonară determinată de *M. tuberculosis* apare în primele stadii evolutive ale SIDA/AIDS şi se tratează după schema obişnuită de tratament al tuberculozei pulmonare (14).

d) *Pneumonia bacteriană* determinată de agenţii etiologici convenţionali este mult mai frecventă la bolnavii cu SIDA/AIDS (17‰, faţă de 2,6‰ în populaţie). Agenţii etiologici cei mai frecvent întîlniţi sînt *Streptococcus pneumoniae* şi *Haemophylus influenzae* (14). Manifestările clinice, tabloul radiologic şi tratamentul sînt identice cu cele din clinica şi terapia penumoniilor bacteriene la persoane cu imunitatea nemodificată.

e) *Fungii* sînt implicaţi în mică măsură în patologia pulmonară ce se dezvoltă în cursul SIDA/AIDS (1,6% din cazuri în SUA, mai puţin în Anglia). Tratamentul se efectuează cu Amfotericina B.

f) Manifestările clinice pulmonare ale *sarcomului Kaposi* sînt cu mult mai rare decît leziunile descoperite la necropsia foştilor bolnavi cu SIDA/AIDS (14). Simptomatologia, atunci cînd apare, este dominată de: tulburări de respiraţie, tuse şi, uneori, hemoptizie. Chimioterapia este neeficientă, iar radioterapia nu se recomandă.

g) Au fost descrise la bolnavii cu SIDA/AIDS: *pneumonia limfoidă interstiţială* şi *proteinoza alveolară*. Pneumonia limfoidă interstiţială este considerată a fi o boală primară cu toate că ea poate fi interpretată şi ca răspuns la un agent viral pînă acum (încă) necunoscut. Proteinoza alveolară s-a observat în asociaţie cu infecţiile oportuniste (14).

Biopsia pe plămîn deschis poate fi uneori singura metodă de diagnostic a pneumoniei limfoide interstiţiale şi a manifestărilor pulmonare ale sarcomului Kaposi (14).

2. *Manifestările clinice gastrointestinale şi hepatice.* a) *Durerea retrosternală + disfagia* apare frecvent la bolnavii care au dezvoltat SIDA/AIDS, dar şi la cei care nu au dezvoltat încă; în ambele situaţii apariţia durerii anunţă un prognostic sever (16).

Candidoza este cea mai frecventă cauză de infecţie a esofagului şi este asociată cu candidoza orală sau orofaringiană (16).

Diagnosticul de candidoză esofagiană este sugerat de detectarea candidozei orale şi orofaringiene asociată durerii retrosternale şi dificultăţii la înghiţire, motive suficiente pentru începerea terapiei (16).

În cazul insuccesului terapeutic se practică radioscopia esofagului după înghiţirea bariului şi, poate mai eficient, endoscopia, biopsia din leziunea esofagiană, examenul microscopic şi cultura. Virusul herpes simplex şi virusul citomegalic pot, de asemenea, induce leziuni esofagiene care trebuie diferenţiate de cele produse de infecţia cu candida localizată la esofag.

b) *Diareea, malabsorbția* și *pierderea în greutate* constituie manifestări clinice bine conturate în cursul infecției cronice cu HIV și în SIDA/AIDS constituit; în multe cazuri nu poate fi evidențiată cauza, iar tratamentul simptomatic singura măsură ce poate fi aplicată (16).

Cryptosporidia este probabil cel mai frecvent întîlnit dintre protozoarele care produc diaree la care se adaugă *Isospora belli* și *Microsporidia*. La persoanele cu imunitatea nemodificată *Cryptosporidia* (larg răspîndită în regnul animal) produce o boală diareică tranzitorie în timp ce la cei infectați cu HIV produce diaree persistentă, variind de la scaune moi la diaree apoasă, cu pierdere de apă și electroliți. Diagnosticul poate fi asigurat prin examene repetate, pentru chisturi, în scaun (16).

Virusurile herpetice (citomegalic, *simplex* etc.) pot induce leziuni localizate sau extinse de la gură pînă la anus; leziunile sînt variate, iar complicațiile includ perforație și hematemeze.

Micobacteriile atipice *(Avium intracellularae)*, mai rar *Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter* și *Salmonella* pot fi, de asemenea, cauze pentru diaree, malabsorbție, pierdere în greutate. Diagnosticul se realizează de obicei prin examenul bacteriologic al scaunului, iar tratamentul este diferențiat în funcție de agentul izolat (16).

c) *Hepatita și colostaza.* În afară de hepatita acută, ce se dezvoltă în cursul infecției acute cu HIV, în stadiul final al infecției cînd SIDA/AIDS este constituit pot apărea: febră, dureri abdominale, hepatomegalie, modificări ale testelor hepatice, în mod particular creșterea fosfatazei alcaline. Prin puncția bioptică hepatică a fost pusă în evidență o hepatită granulomatoasă produsă mai degrabă de micobacterii atipice care au putut fi evidențiate prin colorație sau culturi. *Cryptococcus neoformans* și virusul herpetic (care poate disemina în ficat) au fost și ei considerați agenți etiologici ai hepatitei granulomatoase (16). Trebuie luată în considerație și ipoteza că numeroasele medicamente administrate în cursul infecției cu HIV și în SIDA/AIDS constituit pot induce tulburări ale funcțiilor hepatice însoțite de modificări ale probelor funcționale hepatice (16).

Recent a fost descrisă o colecistită și colangită acalculoasă cu evidențierea prin colangiografie endoscopică retrogradă de stricturi și dilatații ale arborelui biliar; *Cryptosporidia* și virusul citomegalic au fost izolați și implicați ca o cauză a acestui sindrom; au mai fost izolate bacterii gram-negative și *Candida* (16).

d) *Neoplasmele* cuprind manifestările gastrointestinale ale sarcomului Kaposi localizate de-a lungul tractului digestiv, începînd cu cavitatea bucală pînă la intestinul gros și chiar rect (16). Leziunile sînt asemănătoare cu cele de pe piele, variate ca dimensiuni, frecvență și intensitate, putînd, în mod excepțional, produce chiar ulcerații, hemoragii și diaree (16).

Limfomul non-hodgkinian este, de asemenea, prezent drept cea de-a treia localizare după SNC și oase (16).

Leucoplakia păroasă a fost descrisă anterior; negii anogenitali sînt frecvenți la homosexualii infectați cu HIV și sînt foarte rebeli la tratament.

Subgrupul D: neoplaziile secundare. a) *Sarcomul Kaposi*, limfomul malign în primul rînd carcinomul scuamos oral, carcinomul cloacogenic, în al doilea rînd ca frecvență, se întîlnesc la bolnavii care au dezvoltat SIDA/AIDS (15, 17).

Sarcomul Kaposi este cunoscut sub patru forme clinice diferențiate pe baza intensității leziunilor și vîrstei la care apare:

— Forma clinică cea mai frecvent întîlnită a sarcomului Kaposi este cea denumită „clasică", caracterizată prin apariția pe membrele inferioare la bărbații în vîrstă, a unor tumori vasculare multicentrice rare. Aceste leziuni de tip cronic evoluează încet, în timp, și nu par să pună viața în pericol (15, 17).

— În Africa, sarcomul Kaposi a evoluat, mulți ani, sub două forme: o formă clinică asemănătoare sarcomului Kaposi, clasic endemic, o alta care afecta ganglionii limfatici la copii. A fost descrisă recent o varietate care afectează adulții tineri și care evoluează agresiv, avînd multe elemente comune cu *AIDS-related Kaposi sarcoma.*

— O a treia formă clinică, care nu este nici aceasta *AIDS-related Kaposi sarcoma*, apare la bolnavii care primesc terapie imunosupresivă; apare egal la femei și bărbați și regresează la întreruperea terapiei imunosupresive.

— AIDS-*related Kaposi sarcoma* apare predominant la persoane tinere, bărbați homosexuali (25—30% dintre homosexuali cu SIDA/AIDS). Boala poate apărea și în alte grupe de risc pentru SIDA/AIDS, cum ar fi consumatorii de droguri i.v., dar mai puțin frecvent și leziunile precedă apariția infecțiilor oportuniste.

Tabloul clinic este dominat de abundența leziunilor, care progresează rapid și pot implica orice regiune a pielii și a organelor interne. Tumorile sînt la început mici, turtite, de culoare roșie închisă sau violete, progresînd în săptămîni sau luni la noduli fermi nedureroși și plăci. Localizarea clinică pe membrele inferioare este asociată, cu localizări pe trunchi, față, brațe, este cea mai frecventă, iar leziunile de pe palatul bucal sînt uneori primele care apar. Apar edeme ale membrelor inferioare și ale feței, îndeosebi în regiunea periorbitară (15, 17).

La unii bolnavi apar implicații sistemice cu predominanță pulmonară și gastrointestinale; evoluția bolii este rapidă, apar noi leziuni peste cîteva luni, dar în ciuda acestei evoluții bolnavii nu decedează prin SK.

Sarcomul Kaposi este în general acceptat ca o tumoare malignă care ia naștere sau se diferențiază din endoteliul vascular. Ceea ce este neobișnuit constă în aceea că apare și se dezvoltă în multe direcții, în organism apărînd leziuni noi în variate zone cutanate sau în organele interne care nu pot fi explicate prin diseminare limfatică sau sanguină, așa cum se întîmplă în alte forme de cancer. Celula de origine este controversată între endoteliul vaselor sanguine și cel limfatic.

Diagnosticul histologic, deși de multe ori dificil, poate asigura suportul necesar într-un context clinic sugestiv.

Etiologia SK este necunoscută și controversată, iar detectarea unor particule virale în celulele SK, în special de virus citomegalic, nu sînt de natură să o clarifice (15, 71).

b) *Limfomul malign* este cea de a doua tumoare malignă care afectează bolnavii cu SIDA/AIDS. Ca și sarcomul Kaposi, limfomul malign afectează predominant bărbații homosexuali și mai puțin alte grupe de risc: hemofilicii sau consumatorii de droguri i.v. (15, 17).

Vîrsta medie la care apare limfomul este de 27 ani, iar simptomatologia locală este caracterizată prin: infiltrație limfomatoasă a regiunilor extraganglionare, în special în SNC, măduva osoasă, tractusul gastrointestinal, inclusiv rectul și zonele mucocutanate. Boala limitată la ganglioni poate apărea, dar foarte rar. Jumătate dintre bolnavii cu limfom au în antecedente infecții oportuniste. Diagnosticul diferențial este particularizat prin locali-

zare. Prognosticul este sever, recăderile după chimioterapie sînt frecvente și media supraviețuirii este de mai puțin de 1 an (15, 17).

Manifestările clinice apărute în cursul infecției cu HIV, diverse și greu de diferențiat de cele determinate de alte cauze, constituie elementul esențial în efortul de diagnostic, efort care în ciuda limitelor terapiei trebuie făcut în scopul îndeplinirii celor două țeluri ale medicinii: *alinarea suferințelor celor bolnavi și protejarea celor sănătoși.*

Bibliografie

1. Immunology of HIV infection and AIDS: Memorandum from a WHO/meeting WHO Bul., 1987, 65 (4) 453.
2. BAUM M. RUDY — The Molecular Biology, Chem. Eng. News, 1987, November 23.
3. ADLER W., MICHAEL A. — Be of AIDS range and natural history of infection, Brit. Med. J., 1987, 294, 1 145.
4. COULAND P.J. — Le médecin face au SIDA. Deuxième Réunion commune entre l'OMS et les Associations médicales nationales sur la santé pour tous en Europe, Paris (France), 26—27 novembre 1987.
5. PĂUN L. — Infecția cu HIV (Human Immunodeficiency Virus — virusul imunodeficienței umane), Muncitorul Sanitar, 1987, XXXIII, 22.
6. MINDEL ADION — ABC of AIDS management of early HIV infection, Brit. Med. J., 1987, 294, 1 214.
7. ADLER W. MICHAEL — ABC of HIV range and natural history of infection, Brit. Med. J., 1987, 294, 1 145.
8. Centers for Disease Control Classification System for human T lymphotropie virus type III lymphadenopathy-associated virus infection, Ann. Int. Med., 1986, 105, 234.
9. CARNE A.C. — ABC of AIDS neurological manifestations, Brit. Med. J., 1987, 294, 1 399.
10. PRICE W. RICHARD, BREW BRUCE, SIDTRIS JOHN, ROSEMBLUM MARC, SCHECK C. ADIENNE, CLEARY PAUL — The brain in AIDS: Central nervous system HIV — infection and AIDS dementia complex, Science, 1985, 239, 586.
11. MOLINA GUTIEREZ M., BASTOS MORALES C., DORREGO JARENO E., NIETO TORES A., SANCHES GIMENEZ P,, AUGUADOS GIL A. — Consideraciones sobre la neuropatologia relacionada con el VIH en el SIDA, Arch. Neurobiol., 1987, 50, 6, 345.
12. BURTON V. STEPHEN — The psychiatry of HIV infection, Brit. Med. J., 1987, 295, 228.
13. Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome, MMWR, 1987, 26, 19.
14. MILLAR ANN — AIDS and the lung, Brit. Med., J., 1987, 294.
15. DE VITA C. VINCENT, HELLAMN SAMUEL, ROSENBERG A. STEVEN — AIDS etiology, diagnosis treatment and prevention, Lippincott B.J. Comp., Londra, 1985.
16. WELLER D.V. — On ABC of AIDS gastrointestinal and hepatic manifestation, Brit. Med. J., 1987, 294, 1 474.
17. SMITH MIL., SPITLE M. — ABC of AIDS tumors, Brit. Med. J., 1987, 294, 1 274.

6. PARTICULARITĂȚILE MANIFESTĂRILOR CLINICE ALE INFECȚIEI CU HIV LA NOU-NĂSCUȚI ȘI COPII

La 31 decembrie 1987 în raportul trimestrial al Centrului European de Supraveghere SIDA/AIDS au fost publicate datele, care privesc cazurile de SIDA/AIDS la copii pe grupe de risc și țările în care au fost diagnosticate*.

Din tabelul 6.1 reiese, că majoritatea cazurilor de SIDA/AIDS diagnosticate, la copii în vîrstă de sub 15 ani, au apărut la copii născuți din mame cu factori de risc cunoscuți, mai mult de o treime (90) din mame erau consumatoare de droguri i.v., iar 76 de cazuri au apărut în mod egal la copii ce sufereau de hemofilie (38) sau au primit transfuzii de sînge (38).

Particularitățile fiziologice ale vîrstei și modalitatea de infectare au determinat la copii manifestări clinice diferite de ale adultului și, de asemenea,

Tabelul 6.1

Țara în care a fost diagnosticat	*Mame cu SIDA/AIDS sau cu factori de risc pentru SIDA/AIDS*				*Hemofilici*	*Transfuz.*	*Altele*	*Total*
	I.V.	*TRS.*	*HET.*	*AL./NE.*			*Necunosc.*	
Anglia	0	4	7	2	2	4	0	19
Austria	1	0	0	1	1	1	0	4
Belgia	0	0	0	8	0	0	3	11
Danemarca	1	0	1	0	1	0	0	3
Elveția	3	0	1	3	0	0	0	7
Franța	19	3	18	19	4	19	2	84
Grecia	0	1	0	1	0	0	0	2
Irlanda	2	0	0	0	1	0	0	3
Israel	0	0	0	0	1	0	0	1
Italia	39	0	4	1	4	5	0	53
Iugoslavia	0	0	0	0	1	0	0	1
Luxemburg	0	0	0	0	1	0	0	1
Malta	0	0	0	0	1	0	0	1
Portugalia	0	0	0	0	2	0	0	2
RFG	10	1	2	1	6	5	0	25
Spania	14	0	0	0	12	2	0	28
Suedia	0	0	1	0	1	0	0	2
Țările de Jos	1	0	1	0	0	6	0	8
Total	90	9	35	36	38	38	5	251

I.V. = consumatori de droguri i.v.; TRS. = transfuzați; HET. = contact heterosexual; AL. = alte; NE. = necunoscut.

* Copii sub 15 ani.

particularități ale examenelor de laborator implicate în diagnostic, ceea ce a dus la dificultăți cu privire la aplicarea definiției cazurilor de SIDA/AIDS apărute la copii, făcînd necesară o revizuire a definiției, similar modului cum s-a procedat pentru adulți (2).

Transmiterea infecției intrauterine, intrapartum și după naștere a determinat tulburări diferențiate, sesizabile clinic (pentru infecția contractată intrauterin și pentru cea contractată intrapartum, prin laptele de mamă infectat sau prin sînge transfuzat de la persoane infectate).

1. *Sindromul infecției cu HIV în uter* a fost descris la 20 copii infectați în aceste condiții (3) și poate fi prezentat astfel: întîrziere în dezvoltare, capul anormal de mic, anomalii multiple craniale și faciale, fruntea proeminentă asemănătoare cu o cutie și turtirea piramidei nazale.

2. *Sindromul imunodeficienței cîștigate (SIDA/AIDS) apărut la copii după naștere* este caracterizat clinic prin: febră, pierdere în greutate (incapacitatea de a se dezvolta), diaree cronică și infecții oportuniste (4). Deoarece copiii nu vin în contact atît de ușor și repede cu agenții infecțioși oportuniști, așa cum se întîmplă la adulți, în special la homosexuali (4), apariția infecțiilor oportuniste se produce mai tîrziu, în etapa finală a evoluției clinice (4), iar sarcomul Kaposi nu a fost încă raportat (4).

În general, tulburările imunologice ale copilului infectat cu HIV sînt asemănătoare cu cele ale adultului: hipergamaglobulinemie, scăderea raportului T_4/T_8, reducerea răspunsului celular la mitogeni și antigene (4); cu toate acestea, există unele particularități, care permit ca pentru SIDA/AIDS pediatric să se constituie un profil distinct, care poate ajuta la un diagnostic precoce: de pildă, hipergamaglobulinemia poate crește pînă la de 6 ori față de normal (4). Testele cutanate ce cercetează hipersensibilitatea întîrziată sînt de mică valoare în diagnosticul tulburărilor imunității celulare deoarece copiii nu s-au întîlnit cu unii agenți infecțioși (*Candida*, de exemplu) (4). Prima tulburare imunologică ce poate fi detectată la copii este creșterea imunoglobulinelor serice G și M la aproximativ două luni după naștere; tulburările în imunitatea celulară nu apar decît după împlinirea vîrstei de cinci luni (4).

Diferențierea SIDA/AIDS de alte imunodeficiențe primare ale copilului, cu tulburări clinice și imunologice similare, se face prin determinarea enzimelor purinice, care nu sînt modificate în SIDA/AIDS (4).

Detectarea anticorpilor anti-HIV constituie proba serologică esențială pentru diagnostic la copii și are aceeași valoare și interpretare ca în cazul adulților (4).

Bibliografie

1. WHO Collaborating Centre on AIDS — AIDS surveillance in Europe, Quarterly Report 1987, 15.
2. AIDS and the Newborn, Report on a WHO consultation, Copenhagen, 9—10 April 1987.
3. AIDS — A Public Health Crisis Population Reports Series L, Number 6, July — August 1986, pag. L 200.
4. AMMANU J. ARTUR — The Acquired Immunodeficiency Syndrome, Ann. Inst. Med., 1985, 103. 834.
5. PIERRE MACAIGNE — Les enfants du SIDA, Recherche et Santé, 1987, 3, 52.

7. DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

În sistematizarea diagnosticului infecției cu HIV, vom avea în vedere faptul că aceasta trebuie privită în întregul ei, ca un tot, în contrast cu referirea numai la ceea ce a fost delimitat (clinic, epidemiologic și prin laborator) ca SIDA/AIDS, sindrom de imunodeficiență umană cîștigată, manifestare clinică finală, de o deosebită severitate (1, 2, 3, 4).

Pentru stabilirea diagnosticului de infecție cu HIV sînt în uz teste de laborator, care susțin suspiciunea, afirmarea și confirmarea infecției într-un context epidemiologic și clinic revelator.

La dispoziția medicilor se află tehnica de detectare a anticorpilor anti-HIV (ELISA), atît pentru depistarea inițială a cazurilor individuale și pentru supravegherea difuziunii infecției în populație, cît mai ales pentru controlul sîngelui și al preparatelor din sînge (5). Testele de confirmare a infecției, mai scumpe, și uneori neconcludente, constituie preocupări ale laboratoarelor specializate. S-au dezvoltat recent noi tehnici de detectare a anticorpilor, a antigenelor virale, a probelor genetice pentru detectarea HIV (5).

Aderînd la opinia unor specialiști (5) și în concordanță cu reglementările din țara noastră (7), considerăm că suspiciunea infecției cu HIV poate fi emisă chiar în cazurile parțial conturate clinic, sprijinindu-se pe un interogatoriu bine condus, care susține apartenența la o grupă de risc, contacte sexuale (chiar și un singur contact întîmplător) cu persoane ce pot fi suspicionate ca aparținînd unui grup de risc (în primul rînd homosexuali, bisexuali, consumatori de droguri i.v., prostituate), sau cei care au avut contacte sexuale (inclusiv heterosexuale) într-o zonă geografică cu difuziune importantă a infecției cu HIV în populație (Africa, Zona Caraibilor, SUA, Europa de Vest).

7.1. Diagnosticul etiologic

Diagnosticul etiologic al infecției cu HIV se sprijină pe răspunsul organismului (adult, matur imunologic) la contactul cu HIV (8) (fig. 16). Din această figură rezultă două modalități de desfășurare a relației virus — organism:

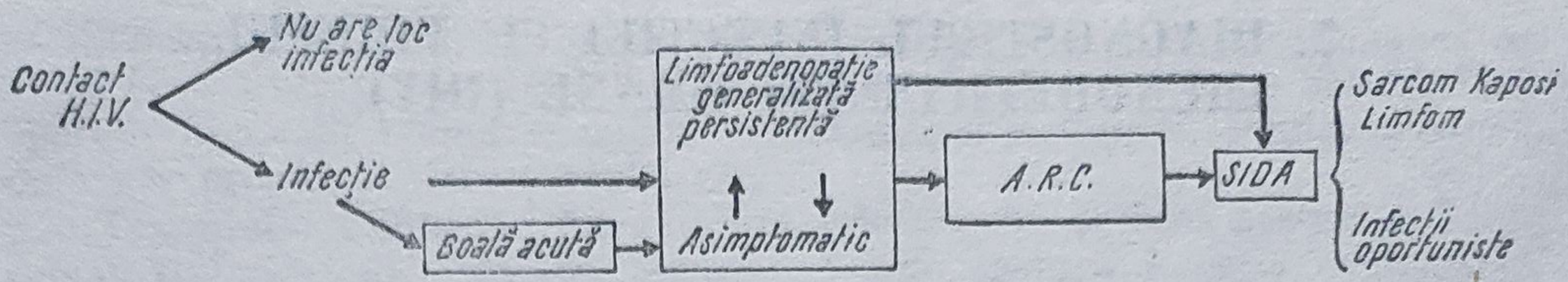

Fig. 16 — Schema evoluției clinice în infecția cu HIV (WHO Bulletin, vol. 65, nr. 4, p. 454).

a) Organismul uman expus la HIV nu se infectează (modalitate încă insuficient explicată și/sau acceptată, prin referirea doar la relația genetică — imunologie, respectiv a asocierii rezistenței la infecție cu anumite structuri ale sistemului HLA).

b) Organismul uman expus la HIV dezvoltă infecția în mod diferențiat:

— asimptomatic;

— simptomatic: manifestări clinice acute, subacute, cronice sau numai unele dintre ele);

— boala neurologică, manifestare distinctă, posibilă, a evoluției subacute sau cronice, deși este știut că în „boala acută" sînt incluse manifestări neurologice variate și bine conturate.

Suspiciunea infecției cu HIV se conturează îndeosebi cînd infecția se manifestă prin semne clinice ce au fost sistematizate în capitolul „Manifestări clinice ale infecției cu HIV".

Este necesară o mențiune cu privire la diagnosticul etiologic în cursul infecției acute, în care există dificultăți generate de faptul că în această etapă nu s-a produs încă seroconversia HIV, condiție în care este obligatoriu să se realizeze diagnosticul diferențial cu alte manifestări clinice similare (tabelul 7.1) (9). Recent au apărut lucrări care susțin posibilitatea diagnosticării infec-

Tabelul 7.1

Diagnosticul diferențial al bolilor asemănătoare cu limfadenopatia febriliă (9)

Boala	*Testul de laborator*
Mononucleoza infecțioasă	Paul-Bunnell
Infecția cu virusul citomegalic	Serologie
Rubeola	Serologie
Stomatita produsă de virusul *Herpes simplex*	Cultură pentru V.H.S.
Infecția cu adenovirusuri	Serologie
Toxoplasmoza	Serologie
Faringita streptococică	Cultură bacteriană
Leucemia/limfomul	Numărătoare și citologie din sîngele periferic și măduva osoasă

ției primare cu HIV prin tehnici, care utilizează probe genetice (5) sau detectează antigenele HIV (10), ceea ce dă suport de laborator (specific) infecției acute; tehnici care nu s-au generalizat încă în practică.

O altă mențiune trebuie făcută pentru atitudinea ce decurge din aplicarea noii definiții CDC/OMS, care constă în posibilitatea confirmării diagnosticului de SIDA/AIDS chiar în condițiile în care examenele de laborator pentru infecția cu HIV nu susțin aceasta (fie nu au fost efectuate, fie rezultatele sînt neconcludente), dar sînt prezente manifestări clinice relevante pentru infecția cu HIV, cărora li s-a asigurat diagnosticul metodologiei incluse în noua definiție (2, 3, 4, 5).

În aceste condiții responsabilitatea medicului se concentrează în a-și asigura suportul epidemiologic, clinic și al diagnosticului (bine codificat) al bolilor relevante pentru SIDA/AIDS (2, 6).

Ținînd seama de limitele testelor de laborator, în general, în particular în infecția cu HIV, vom încerca o sistematizare și o prezentare critică a lor.

În concordanță cu secvențele dezvoltării infecției cu HIV s-au elaborat tehnici care să asigure diagnosticul (etiologic), să evidențieze tulburările induse de replicarea virusului în organismul infectat și (în măsura posibilităților) să aprecieze evoluția, prognosticul (tabelul 7.2).

Tabelul 7.2

Teste de diagnostic

1. Pentru diagnosticul etiologic:
   a) detectarea anticorpilor față de virus sau structurile virale antigenice;
   b) detectarea virusului sau a antigenelor virale, a genelor virale înseși.
2. Pentru punerea în evidență a tulburărilor induse de replicarea virusului:
   a) tulburările imunologice;
   b) modificările biologice generale;
   c) diagnosticul infecțiilor oportuniste și al tumorilor.
3. Corelarea unor date care să prognozeze evoluția infecției

Teste de laborator (în uz sau în studiu experimental) care evidențiază expunerea la/sau infecția cu HIV (5, 11):

a) Detectarea anticorpilor anti-HIV.
b) Detectarea anticorpilor neutralizanți.
c) Detectarea antigenelor virale.
d) Detectarea ARN-ului viral, a ADN-ului celular, sau a genomului viral.
e) Izolarea virusului.

Pentru a se putea înțelege și reține selectiv geneza anticorpilor anti-HIV vom prezenta schematic genomul HIV, respectiv componentele antigenice care pot induce răspuns în anticorpi (tabelul 7.3).

a) *Testul serologic ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbant Assay)* evidențiază contactul cu HIV și utilizează lizatul viral total ca antigen-țintă (11), pentru anticorpii specifici din serul de cercetat. Testul este rapid și

Tabelul 7.3

Componentele virale (HIV) care pot induce răspunsul în anticorpi după expunerea umană la virus (12)

Antigen	*Gena codificată*
p 55*	gag
p 24	gag
p 17	gag
p 66	pol
p 51	pol
p 24	sor
gp 160*	env
gp 120	env
gp 41	env
p 27*	3 orf

* Îmbogățite în celule infectate.

relativ ieftin (12), sensibil și specific (13); totuși există unele neajunsuri, care decurg din faptul că se folosește ca antigen-țintă lizatul viral brut (12). Lizatul virusului imunodeficienței umane (HIV) conține antigene în comun cu linia celulară utilizată pentru cultivarea sa: antigene celulare T, antigene HLA și alte ținte potente pentru răspunsul imun umoral. În afară de bolnavii cu diferite boli autoimune au fost semnalate rezultate fals pozitive (prin tehnica ELISA) la alcoolici, la cei cu limfoproliferări maligne și la persoane fără un risc cunoscut (tabelul 7.4.) (12).

Tabelul 7.4

Surse potențiale de eroare pentru testele ELISA în infecția cu HTLV III (12)

Rezultate	*Sursa posibilă de eroare*
1. Rezultate fals pozitive:	
— Boli autoimune	Anticorpi circulanți, anti-HLA nucleari și alte antigene celulare
— Alcoolism	Disfuncții imune apărute în cursul bolilor de ficat
— Boli limfoproliferative	Hipergamaglobulinemia (?)
— ATL *(adult T leukemia)*, limfomul cu celule T la adult	Anticorpi care dau reacții încrucișate cu HTLV I
— Donatori (de sînge) normali	Tratament termic sau depozitare prelungită a serului/plasmei: anticorpi celulari (?)
2. Rezultate fals negative:	
— Bolnavi cu SIDA/AIDS	Diminuarea titrului de anticorpi în stadiile avansate de boală; pierderea anvelopei virale în cursul procedurilor de purificare
— Bolnavi cu ARC (AIDS-Related Complex)	Insuficiența antigenului p 24 în amestec ca rezultat al procedurilor de purificare a glicoproteinelor
— Pre-SIDA/AIDS	Lipsa anticorpilor detectabili pentru aproximativ șase săptămîni ce urmează infecției inițiale

Sensibilitatea testului ELISA se modifică odată cu progresia bolii și, de asemenea, consecutiv aplicării tehnicilor de purificare a virusului: în acest sens, este de reținut că una dintre cauzele reacțiilor (ELISA) fals negative o constituie reducerea titrului de anticorpi odată cu constituirea SIDA/AIDS iar reducerea conținutului de glicoproteine din anvelopă (de ex. gp 24) în procesul de purificare poate duce, de asemenea, la scăderea sensibilității testului. La acestea se adaugă faptul că după infecție se scurg aproximativ 6—8 săptămîni pînă cînd are loc seroconversia, timp în care cel infectat, deși serologic negativ, poate transmite infecția.

Cu toate aceste limitări, testul ELISA este încă cel mai răspîndit test îndeosebi pentru controlul sîngelui și al preparatelor de sînge cît și pentru *screening*-ul grupelor de risc. Confirmarea cazurilor individuale de infecție detectate cu testul ELISA este acceptată numai după obținerea unui al doilea rezultat pozitiv cu o trusă ELISA de altă fabricație și efectuarea unui test de confirmare (Western Blot — WB; imunofluorescența — IF; radioimunoprecipitarea — RIPA). Într-o publicație recentă (5) din SUA sînt prezentate testele suplimentare pentru detectarea anticorpilor anti-HIV în ser sau plasmă (tabelul 7.5). Ținînd seama de dificultățile tehnice pentru efectuarea IF și RIPA, s-a generalizat, atît în SUA cît și în Europa de Vest, testul Western Blot.

Tabelul 7.5

Teste suplimentare pentru detectarea anticorpilor anti-HIV în ser sau plasmă

Testul	*Firma producătoare*	*Comentariu*
Western Blot	Bio-Rad * Biatech/Du Pont[1] Epitope Inc. Prata Tek Inc.	Detectează anticorpii împotriva antigenelor HIV (proteine) care sînt absorbiți pe nitroceluloză și include centrul, anvelopa, reverstranscriptaza, endonucleoza. Calitativ.
Coloratie imună (fluorescență/ peroxidază)	Cellular product Inc[2]. Electro Nucleonic Inc.	Detectează anticorpii în proteina antigenelor HIV în celulele infectate fixate pe lamă. Poate fi cantitativă. Poate detecta reacțiile fals pozitive determinate de anticorpi antiantigene HLA.
HIV AB EIA	Abbott (Envacor)	Detectează anticorpi anti-HIV, centru și/sau anvelopă. Calitativ

* Aprobat de: Food and Drug Administration.
[1] Utilizează: Biotin.
[2] Kituri de immunofluorescență sau imunoperoxidază.

Testul Western Blot se bazează pe punerea în contact a serului de cercetat cu antigenele HIV purificate, separate prin electroforeză, transferate pe hîrtie de nitroceluloză și incubate.

Anticorpii, care se fixează de polipeptidele virale separate prin electroforeză, sînt evidențiați printr-o nouă incubare cu anticorpi umani conjugați cu o enzimă *marker* și un substrat enzimatic (12).

Serurile în care s-a reușit detectarea anticorpilor specifici împotriva componentelor virale cunoscute (în general componentul central p 24 și/sau componentul anvelopă gp 41) sînt considerate ca pozitive în timp ce anticorpii împotriva componentelor nevirale contaminate dau reacții negative.

În fig. 17 sînt prezentate cele trei posibilități de interpretare după citirea rezultatelor Western Blot (13).

Un alt tip de teste pentru diagnosticul infecției cu HIV se bazează pe același principiu (detectarea anticorpilor anti-HIV) dar antigenul utilizat

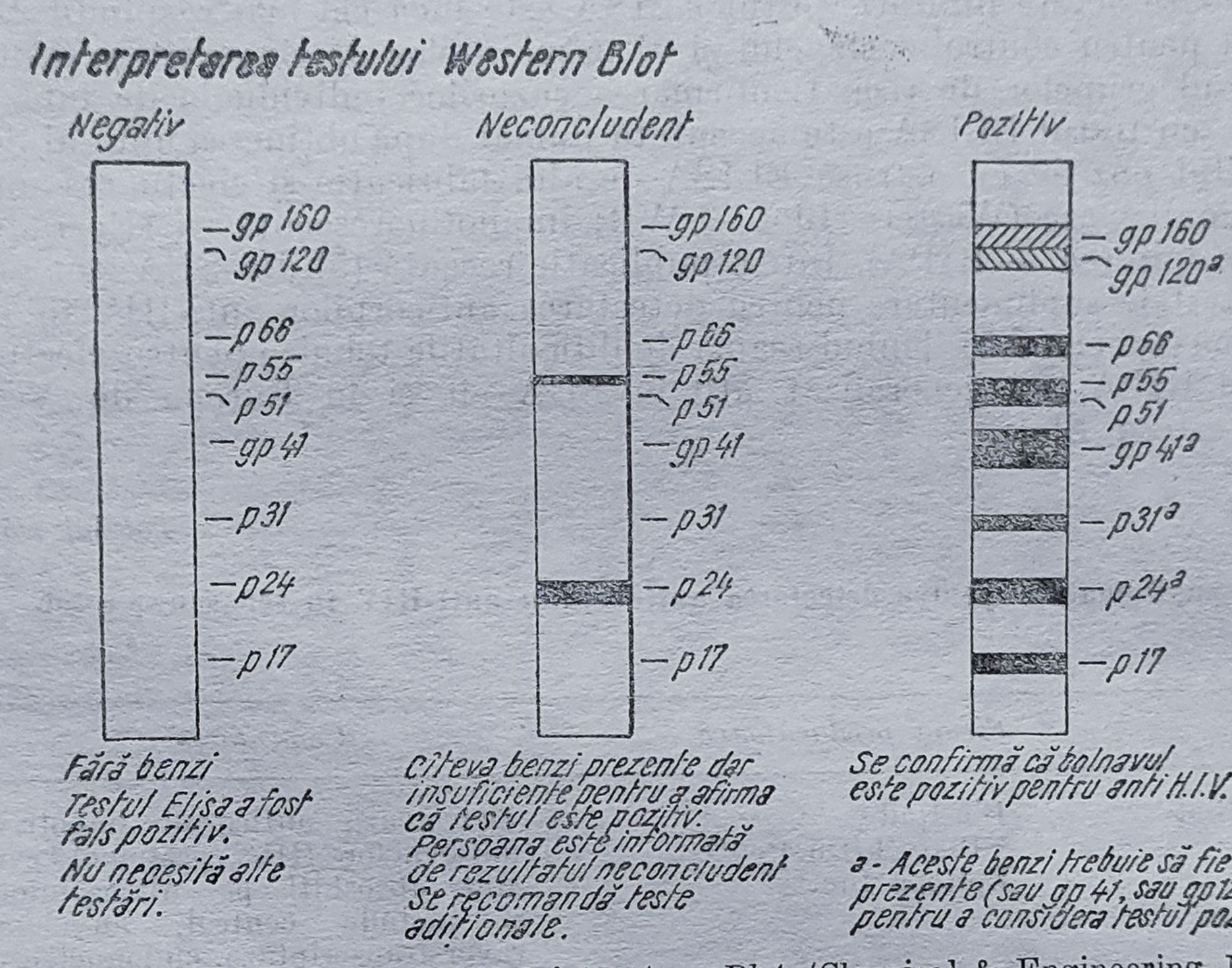

Fig. 17 — Interpretarea testului Western Blot (Chemical & Engineering News, vol. 65, nr. 47, 23. nov. 1987, p. 37).

este ADN-ul recombinat, care înlocuiește antigenul rezultat din „lizatul total crud" de virus sau purificat extensiv. Deși sensibilitatea acestor teste nu este superioară, specificitatea crește prin eliminarea antigenelor provenite din substratul celular de cultură (12, 13), eliminîndu-se și pericolul infectării personalului, care efectuează proba.

Acest tip de teste, unele încă în experimentare, altele în uz, au cîștigat atît în simplitate cît și în rapiditate și, uneori, au un preț de cost mai redus (13).

Mulți producători de reactivi sînt antrenați într-o competiție în vederea realizării de teste, mai specifice, fiabile și ieftine, care să se poată efectua ușor în orice condiții ajungîndu-se pînă la ideea punerii la punct a unui test, care să poată fi efectuat acasă *(Home Test for HIV)* (13).

Ținînd seama de performanțele noilor teste (în privința specificității), se preconizează utilizarea acestora ca o variantă la testul Western Blot (WB), care poate da rezultate incerte, într-o proporție inacceptabilă (15—

20%) (14). Pentru a putea fi luate în considerație, rezultatele trebuie să fie concordante la cel puțin două testări repetate (13).

b) *Detectarea anticorpilor neutralizanți* se efectuează numai în scopuri științifice sau pentru cercetarea răspunsului la vaccinare (11).

c) *Dezvoltarea tehnicii de preparare a unui nou tip de teste* a rezultat din necesitatea de a se cunoaște evoluția în timp (către stadiile avansate ale infecției inclusiv SIDA/AIDS) la persoanele care au anticorpi prezenți; această tehnică (de asemenea de tip ELISA) se bazează pe detectarea particulelor virale infecțioase în serul cercetat (5, 11, 12, 13) (tabelul 7.6).

Tabelul 7.6

Teste de detectare a antigenelor HIV*

Metoda	*Firma producătoare*	*Detecția*
EIA (imunenzimatică)	Abbott[1] Biotech./Du Pont[2] Cellular Product Inc.	Detectează prin tehnica EIA antigene HIV solubilizate. Unele kituri pot realiza determinări semicantitative.
RIA (radioimună)	Biotech./Du Pont[2]	Antigene HIV în culturi celulare.
Imunocitochimică	Biotech. Research Lab. Inc[2].	Anticorpi monoclonali. Poate fi utilizată pentru țesuturi (de exemplu ganglioni limfocitici).

* Nu este inclusă reverstranscriptaza.
[1] Reactivitatea repetată necesită confirmarea prin neutralizare.
[2] Împotriva proteinei centrale p 24.

Metodologia nu este încă destul de experimentată și, similar cu tehnicile de detectare a anticorpilor, rezultatele variază în funcție de nivelul antigenelor, sau anticorpilor, care variază și ei, dar în sensuri opuse (fig. 18),

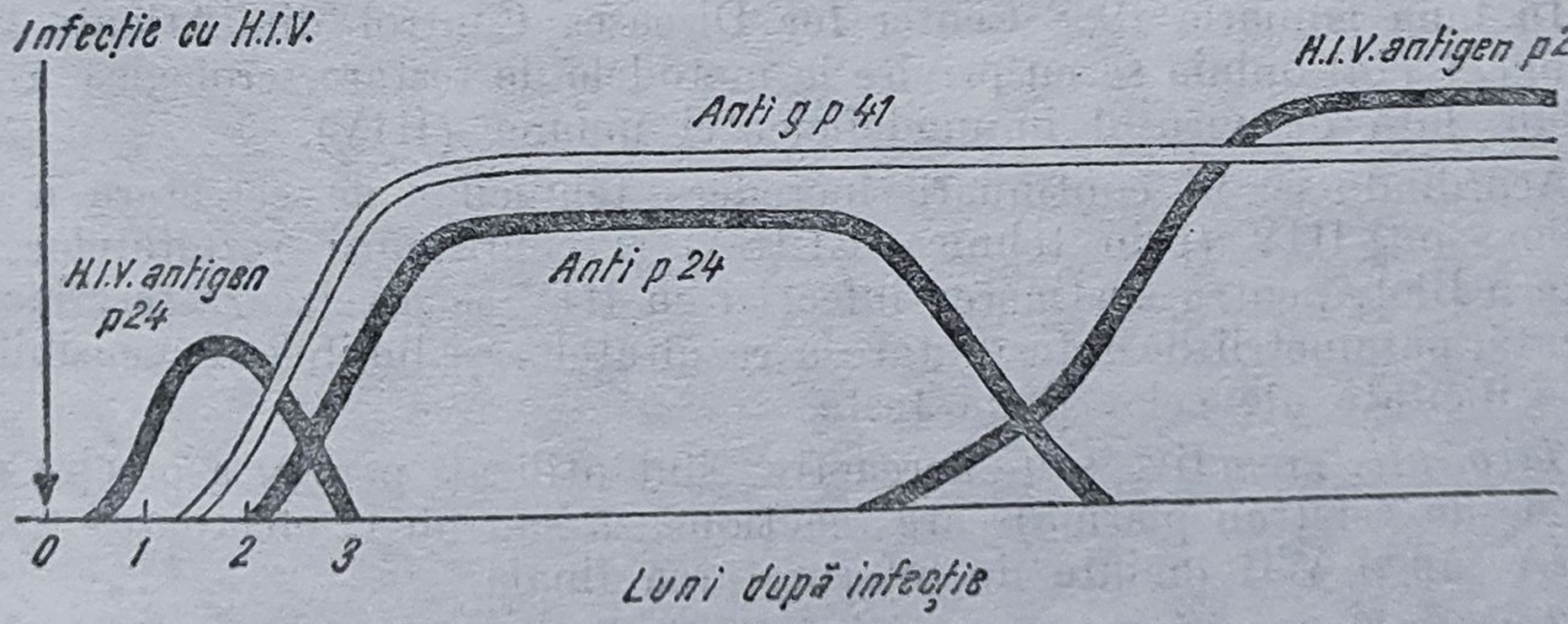

Fig. 18 — Relația raportului antigen central—anticorpi specifici cu evoluția bolii (Chemical & Engineering News, vol. 65, nr. 47, 23 nov. 1987, p. 40). Este ilustrată ipotetic relația invers proporțională dintre antigenul central p24 și anticorpii specifici p24, care apar curînd în sînge după infecție, fiind neutralizați de anti—p24 sintetizați într-un titru înalt. Atîta timp cît titrul anticorpilor rămîne înalt, infecția rămîne asimptomatică. Luni sau ani mai tîrziu, cînd virusul se replică din nou, nivelul anti-p24 scade prin formarea de complexe cu p24. Prin contrast nivelul anticorpilor pentru gp41 rămîne constant.

fapt care a dus la recomandarea utilizării testelor în comun (13). Formarea de complexe imune poate masca antigenul, impunînd utilizarea unor metode de „demascare," ceea ce complică major tehnologia (15).

d) *Tehnicile de detectare a ARN-ului, a ADN-ului viral* (5, 10) *sau a genomului viral* (5) sînt în curs de aplicare în practică; pe această cale se poate asigura un sistem sensibil de teste pentru demonstrarea directă a prezenței HIV în lichidele sau țesuturile umane cercetate (tabelul 7.7).

Tabelul 7.7

Probe genetice pentru detecția ADN sau ARN din HIV

Firma producătoare	*Metoda probei*	*Observații*
Biotech./Du Pont	ADN	Detectează genomul HIV, nu antigenul
	ARN	HIV (proteine)
Integrated Genetics Inc.	ARN	Foarte specific

e) *Cultivarea virusului, tehnicile de detectare a reverstranscriptazei* (pentru a se sesiza replicarea HIV în cultură) sînt dificil de efectuat, cer aparatură și reactivi speciali, tehnică sofisticată, timp și experiență, iar detectarea reverstranscriptazei (RT) nu confirmă decît replicarea retrovirusurilor (toate retrovirusurile fiind producătoare de RT) nu și tipul de retrovirus implicat (5, 11, 13).

În mod curent diagnosticul etiologic al infecției cu HIV se realizează prin detectarea anticorpilor anti-HIV (tehnica ELISA) confirmată printr-una din tehnicile: Western Blot; IF, RIPA; de obicei prin WB.

În luna ianuarie 1988 Center for Diseases Control din Atlanta, SUA a publicat (14) opinia sa cu privire la metodele de testare serologică a anticorpilor față de virusul imunodeficienței umane (HIV).

Acordîndu-se în continuare încredere tehnicilor de cercetare a anticorpilor anti-HIV (prin tehnica ELISA) și confirmării rezultatelor prin Western Blot, pentru susținerea infecției cu HIV se precizează terminologia utilizată, parametrii de interpretare a rezultatelor și limitele de sensibilitate și specificitate ale celor două teste.

Termenii: „reactiv" sau „nereactiv" sînt utilizați pentru a preciza eșantioanele de ser (sau plasmă) care reacționează sau nu la efectuarea testului ELISA sau/și WB înainte de interpretarea finală.

Termenii: „pozitiv" și „negativ", în interpretarea rezultatelor testului ELISA, indică faptul că eșantionul testat este:

1. Pozitiv (repetat reactiv)
   sau
2. Negativ (nereactiv ori repetat nereactiv).

Termenii: pozitiv, nedeterminat, negativ, în interpretarea rezultatelor testului WB, indică faptul că eșantionul testat este reactiv cu anumite

proteine specifice ale HIV (p 24, p 31, gp 41 sau gp 160) — *pozitiv*, reactiv cu proteine virale nespecifice — *nedeterminat* sau nereactiv — *negativ*.

Rezultatul „nedeterminat" impune repetarea testării în următoarele 6 luni (14).

În același articol se precizează că în SUA sînt autorizate pentru utilizare de către Food and Drug Administration (FDA) numai șapte teste ELISA și un test WB, dar că sînt în uz, din motive variate (costul ridicat al testelor autorizate și constrîngerile tehnice), teste nebrevetate care dau rezultate discordante (14).

Chiar dacă reactivii sînt de bună calitate (controlați în laboratoare de referință), există laboratoare care nu respectă standardele de performanță tehnică și dau rezultate neconcordante (14).

7.2. Tulburările induse de replicarea virusului

a) *Teste de explorare a tulburărilor imunologice* (15). Tulburările imunologice se datoresc limfotropismului (major) al HIV, care are ca țintă principală limfocitul T_4 (*helper/inducer*) (auxiliar) a cărui distrugere sau/și dereglare funcțională provoacă modificări caracteristice. Datorită rolului principal al limfocitului T_4 în coordonarea răspunsului imun, prin distrugerea sau/și dereglarea funcțională a acestuia se induc tulburări atît în imunitatea celulară cît și în cea umorală (vezi capitolul 3).

Pentru explorarea tulburărilor imunologice se efectuează teste care arată modificări în:

1. Numărul leucocitelor (leucopenie mai puțin de 4 000 leucocite/mm^3).
2. Numărul trombocitelor (adesea acestea scad sub 100 000).
3. Numărul limfocitelor totale (scad sub 1 500).
4. Imunitatea celulară:
   — anergie cutanată la: tuberculină, candidină etc.
   — limfopenie T_4 (sub 400/mm^3)
   — diminuarea raportului T_4/T_8 (subunitar)
   — diminuarea răspunsului limfocitelor la mitogeni.
5. Imunitatea umorală: hipergamaglobulinemie.

b) La aceste teste de explorare a imunității se adaugă *determinarea beta$_2$-microglobulinei serice* care crește consecutiv distrucției limfocitelor (15).

c) *Metodologia diagnosticului* bolilor revelatoare pentru SIDA/AIDS respectiv a infecților oportuniste (virale, bacteriene, parazitare, fungice) și a tumorilor (2):

1. Diagnosticul prezumtiv (tabelul 7.8).
2. Diagnosticul definitiv (tabelul 7.9).

Revenirea (în acest capitol) asupra metodologiei diagnosticului (prezumtiv și definitiv) bolilor revelatoare pentru SIDA/AIDS are în vedere poziția

foarte dificilă, în care se găseşte de multe ori medicul practician (sau mai ales specialistul) care trebuie să ia decizia în faţa suspiciunii de infecţie cu HIV, în care testele de laborator (cu limitele lor) pot fi sau nu concludente pentru a susţine infecţia cu HIV în diferitele sale stadii de evoluţie.

Tabelul 7.8

Diagnosticul prezumtiv al bolilor revelatoare pentru SIDA/AIDS

Boala	*Criteriile de diagnostic clinic prezumptiv*
Candidoza esofagului	a) Durere retrosternală la înghiţire, apărută recent. b) Candidoză bucală diagnosticată prin apariţia unor pete albe pe o bază eritematoasă sau apariţia la microscop a miceliilor fungice filamentoase într-un eşantion recoltat de pe mucoasa bucală.
Retinită produsă de virusul citomegalic	Apariţia unor modificări caracteristice la examinările oftalmoscopice (pete albe pe retină cu margini distincte, ce se răspîndesc centrifug, urmînd vasele sanguine, progresează în mai multe luni, asociate frecvent cu vasculită a retinei, hemoragii şi necroză).
Sarcom Kaposi	Apariţia unor plăci eritematoase sau violacee pe piele şi mucoase (diagnosticul trebuie făcut de clinicieni cu experienţă).
Pneumonia interstiţială limfoidă	Evidenţierea radiologică a unor infiltrate pulmonare interstiţiale reticulonodulare bilaterale cu o durată mai mare de două luni, fără identificarea unui agent patogen şi care nu răspund la tratamentul cu antibiotice.
Pneumonia cu *Pneumocystis carinii*	a) Debut recent (în ultimele 3 luni cu dispnee, tuse neproductivă cu efort). b) Infiltrat pulmonar interstiţial bilateral evidenţiat radiologic, sau boală difuză pulmonară bilaterală evidenţiată prin scintigrafie cu galium. c) Reducerea PO_2 arterial sub 70 mmHg sau scăderea capacităţii de difuziune respiratorie sub 80% din valorile prezise, sau creşterea gradientului de tensiune alveolo-arterial al oxigenului. d) Absenţa semnelor clinice şi radiologice pentru pneumonia bacteriană.
Toxoplasmoza cerebrală	a) Apariţia recentă a unor tulburări neurologice de focar sau reducerea activităţii conştiente. b) Imagini cerebrale ale unor leziuni ce au efect de masă (prin tomografie computerizată sau rezonanţă magnetică nucleară) sau modificări radiografice care sînt evidenţiate prin injectarea unui mediu de contrast. c) Anticorpi serici la toxoplasmoză sau răspuns terapeutic la medicaţie specifică.

Tabelul 7.9

Metodologia diagnosticului (definitiv) al bolilor revelatoare pentru SIDA/AIDS

Bolile	*Metode de diagnostic definitiv*
Criptosporidiaza Infecţia cu virus citomegalic Isosporiaza Sarcomul Kaposi Limfomul Pneumonia limfoidă sau Hiperplazia pulmonară limfoidă Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* Leucoencefalopatia progresivă multifocală Toxoplasmoza	Microscopie (histologie sau citologie)
Candidoza	Examenul macroscopic prin endoscopie sau autopsie ori microscopie (histologie sau citologie) a unui eşantion obţinut direct din ţesutul afectat, nu prin culturi.
Coccidioidomicoza Criptococoza Infecţia cu virusul *herpes simplex* Histoplasmoza	Microscopie (histologie sau citologie), cultură sau detectare a antigenului într-un eşantion obţinut direct din ţesutul afectat sau dintr-o secreţie din acelaşi ţesut
Tuberculoza Alte micobacterioze Salmoneloza Alte infecţii bacteriene	Culturi
Encefalopatia produsă de HIV (demenţa)	Semne clinice revelatoare pentru slăbirea funcţiilor cognitive şi motorii: scăderea orientării în mediu a copilului, ce progresează în decursul a săptămîni şi luni, în absenţa unei boli care să explice modificările. Metodele, prin care se pot elimina alte boli, sînt: examinarea lcr, tomografia computerizată, rezonanţa magnetică
Sindromul de deteriorare (biologică) produs de HIV*	Pierderea (involuntară) de peste 10% din greutatea corporală normală, asociată diareei cronice (cel puţin 2 scaune pe zi pe o durată mai mare de 30 zile) sau oboseală cronică şi febră constantă ori intermitentă (pe o durată de peste 30 zile), în absenţa altor boli care să explice simptomatologia (cancer, tuberculoză, criptosporidioză sau o altă enterită specifică)

* Pentru encefalopatie şi sindromul de deteriorare (biologică) produse de infecţia cu HIV metodele de diagnostic nu sînt definitive, dar sînt suficient de riguroase pentru scopuri de supraveghere.

7.3. Prognosticul

Formularea punctului 3 din tabelul 7.2 „Corelarea unor date care să prognozeze evoluția infecției" este prin sine revelatoare pentru inconsistența unei metodologii, care să răspundă necesității elaborării prognosticului.

La această situație contribuie deopotrivă particularitățile patogenice ale virusului imunodeficienței umane (HIV) (vezi cap. 3) precum și relațiile pe care acesta le stabilește cu organismul infectat, ceea ce dă acestor relații un caracter pregnant imprevizibil.

Cu toate aceste considerații, asocierea testelor de detectare a antigenului central p 24 cu testarea anticorpilor față de acest antigen oferă o cale de prognoză în sensul că prezența anticorpilor și absența antigenului (sau detectarea în cantități reduse) atestă stabilitatea infecției, în timp ce creșterea antigenului (p 24) asociată cu reducerea anticorpilor prognozează o evoluție nefavorabilă.

De asemenea creșterea $beta_2$-microglobulinemiei serice (martor al distrugerii limfocitelor T_4) împreună cu alterarea testelor de imunitate (atît umorală sau mai ales celulară) prognostichează și ele o evoluție severă.

Aceste teste sînt utile numai în contextul clinic al evoluției infecției.

În încheierea acestui capitol subliniem din nou că în supravegherea și diagnosticul infecției cu HIV prin efectuarea unui interogatoriu bine condus și a unui examen clinic amănunțit putem și trebuie să obținem suficiente date de epidemiologie și clinice care prin asocierea testelor de laborator permit elaborarea diagnosticului și formularea prognosticului.

Bibliografie

1. PĂUN L. — Infecția cu HIV (*Human Immunodeficiency Virus* = Virusul imunodeficienței umane), Muncitorul Sanitar, 1987, XXXIII, 22 (1812).
2. PĂUN L. — Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Ponderea majoră a manifestărilor clinice în definirea sindromului de imunodeficiență cîștigată (SIDA/AIDS) e o orientare nouă, Muncitorul Sanitar, 1987, XXXIII, 52 (1842).
3. AIDS — AIDS Programme Centre for Infectious Diseases Centre for Diseases Control, Atlanta Georgia 30333 Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Inquired Immunodeficiency Syndrome, MMWR Supplement 1987, 36, 1 S.
4. * * * — Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), 1987 revision of CDC/WHO case definition for AIDS, Weekly Epidem. Rec., 1988, 63, 1/2, 138.
5. LUMBARDO M. JOSEPH — HIV Testing: An Overview Clinical Products News, April 1988, pag. 26—30.
6. CAULAND P.J. — Le médecin face au SIDA, Deuxième Réunion Commune entre les Associations médicales nationales sur la Santé pour tous en Europe, Paris, 26—27 novembre 1987.
   WHO Regional Office for Europe.
7. * * * — Ministerul Sănătății al R.S.R. Ordin nr. 200/23.06.1987 privind prevenirea și combaterea infecției cu HIV.

8. * * * — Immunology of HIV infection and AIDS: Memorandum from a WHO/ I.U.I.S. Meeting WHO, Bull. 65 (4), 453—463 1987.
9. MIDNAL ADRIAN — A.B.C. of AIDS Management of early infection, Brit. med. J., 1987, 294.
10. SYDON M., GAINES H., SONNERBORG A., FORAGREN M., PEKRON O.P., STRANNEGARD O. — Antigen detection in primary HIV infection, Brit. Med. J., 1987, 296, 238.
11. * * * — Third meeting of the WHO Collaborating Centres on AIDS: Memorandum from WHO, Meeting Amer. 3, WHO Bull. (5) 1987, 601—606.
12. PAPSODERA D. LAWRENCE, MONTAGNA A., RICHARD POIESZ J. BERNARD — Acquired immune deficiency syndrome: detection of viral exposure and infection, Clin. Lab. 1987, 12.
13. DUGINI RON — AIDS, the problem of diagnostic test deficiences of current HIV tests are being addressed by development of these kinds of tests for antibodies antigens, and nucleic acids, Chem. Engin. News, November 1987, pag. 35—40.
14. * * * — Update Serologic testing to human imunodeficiency virus, M.N.W.R., 1988, 26, 833.
15. LEVY-LEBAN J., RACULT D., MICCODE PH., TEMALET J. — Diagnostic biologique du SIDA, J. méditer. méd. 1987, 368, 5.

8. STADIUL ACTUAL ÎN TERAPIA INFECȚIEI CU HIV

În condițiile în care eforturile pentru prepararea vaccinului anti-HIV sînt încă departe de a da roade în ciuda faptului că cel puțin cu două tipuri de vaccin a fost declanșată prima fază de testare clinică (în Franța și SUA) (1, 2), terapia etiologică împotriva HIV, a agenților infecțioși oportuniști (virusuri, bacterii, paraziți și fungi), a tumorilor precum și cea de restaurare a funcției imunologice (prin substituire și/sau stimulare — modulare a răspunsului imun) rămîn obiectivele principale în ameliorarea condiției clinice a celor infectați cu HIV.

Cu privire la stadiul actual în terapia infecției cu HIV, caracteristic este modul de exprimare din subtitlul unui articol apărut la 23 noiembrie 1987 sub semnătura lui Ron Dagani în revista Chemical & Engineering News (număr special dedicat sindromului de imunodeficiență umană cîștigată SIDA/AIDS) au fost studiate zeci de medicamente potențiale pentru tratamentul SIDA/AIDS, dar nu este clar cînd unul dintre ele se va alătura zidovudinei (AZT) în farmaciile din Statele Unite (3).

În același articol și în opoziție, este citată părerea lui Martin S. Hirch „niciodată nu s-au dezvoltat atîtea medicamente, atît de repede și niciodată nu au avut loc atît de multe testări clinice pentru bolile virale", iar în continuare manifestînd o prudență constructivă, același Hirch expune trei maxime care este bine să fie luate în considerare în aprecierea rezultatelor experimentării medicamentelor:

1. Eficacitatea *in vitro* nu prezice cu necesitate eficacitatea *in vivo* — este cazul Suraminului, care deși a fost eficace ca inhibitor al replicării HIV *in vitro* nu și-a probat efectul în aplicarea la om.

2. Declamarea eficacității nu înseamnă demonstrarea eficienței — este cazul Ribavirinei, care a fost declarată eficace de către casele producătoare dar care nu și-a dovedit eficacitatea în practica clinică.

3. Un studiu clinic rău efectuat este mai rău decît neefectuarea lui — este cazul studiului asupra HPA 23, care s-a desfășurat timp de trei ani dar nu s-au putut trage concluzii certe asupra eficienței, întrucît cercetările clinice nu au fost corect controlate.

Ținînd seama de faptul că SIDA/AIDS este „o boală cu cap de hidră" (3) în tratament se recurge la mai multe tipuri de medicamente:

I. Medicamente care inhibă replicarea HIV (terapie etiologică).
II. Medicamente care restabilesc funcţia sistemului imun.
III. Medicamente cu care se tratează infecţiile oportuniste (virale, bacteriene, parazitare, fungice).
IV. Terapia antitumorală.

8.1. Medicamente care inhibă replicarea HIV (terapia etiologică)

În infecţia cu HIV terapia etiologică se sprijină pe faptul că replicarea virală este deopotrivă implicată în patogenie şi în progresia infecţiei (4).

În aceste condiţii ţinta terapiei antivirale vizează secvenţele ciclului de replicare (fig. 19) (5).

Aşa cum se poate sesiza din fig. 19 primul grup de medicamente intervine asupra penetrării şi decapsulării virusului (pierderea anvelopei); al doilea grup de medicamente intervine asupra reverstranscriptazei, al treilea grup acţionează asupra transcripţiei şi translaţiei virale; al patrulea asupra asamblării şi eliberării particulei virale.

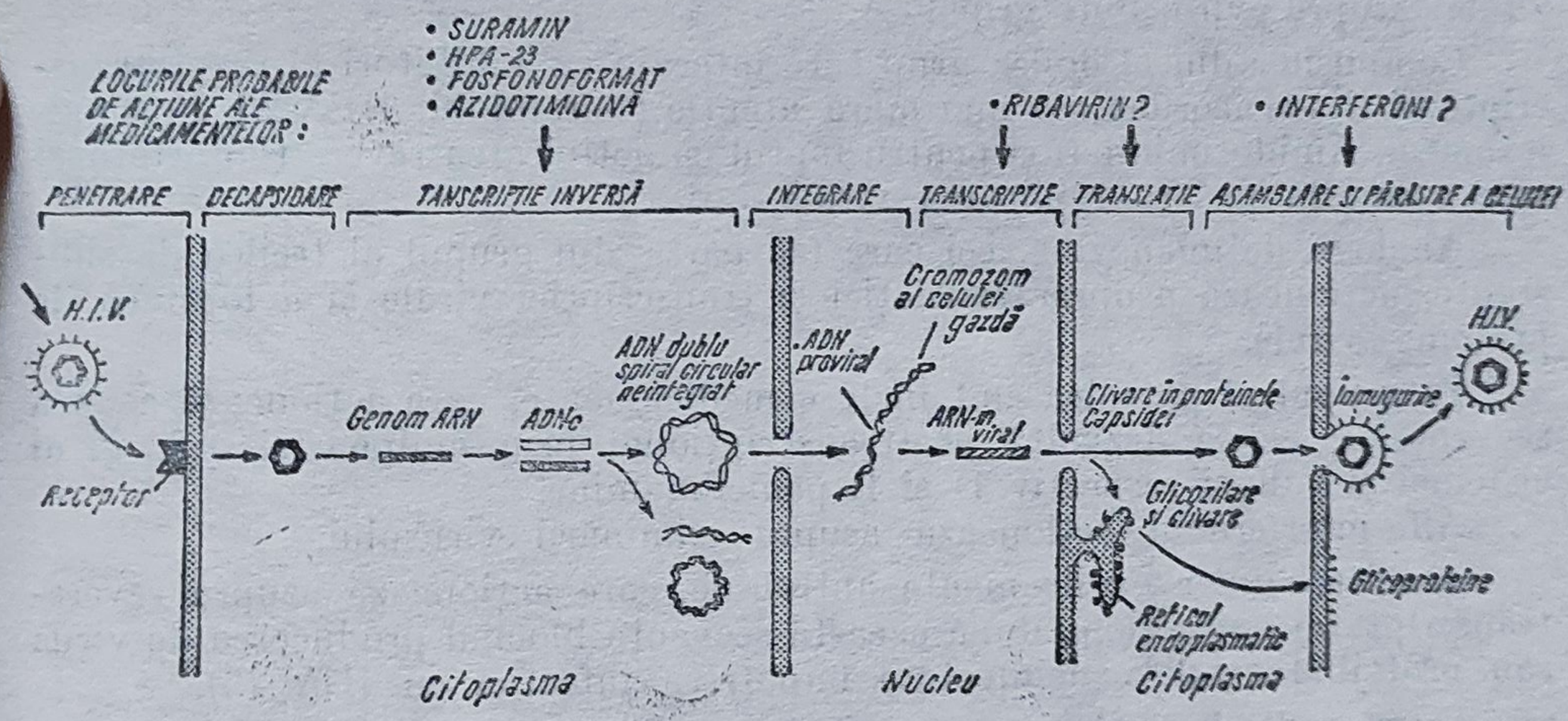

Fig. 19 — Ciclu de replicare HIV şi locurile probabile de acţiune ale drogurilor (Reviews of Infections Diseases, vol. 8, nr. 6, nov-dec. 1986, p. 992).

În tabelul 8.1 (4) sînt prezentate detalii cu privire la secvenţele replicării care pot fi „ţinte" pentru intervenţia terapeutică antivirală.

Pînă în prezent numai unele dintre secvenţele replicării virale au putut fi abordate prin compuşi medicamentoşi care să împiedice replicarea.

Din primul grup de substanţe, cele care ar împiedica pierderea anvelopei virale într-o secvenţă anterioară acţiunii reverstranscriptazei, face

Tabelul 8.1

Secvenţe ale replicării HIV care pot fi „ţinte" pentru intervenţia terapeutică (1)

Secvenţa	*Intervenţia posibilă*
Ataşarea pe celula ţintă (virală)	Anticorpi antivirali sau antireceptori celulari
Penetrarea în celula ţintă şi „dezvelirea" ARN — pierderea anvelopei	Medicamente care acţionează similar cu antagoniştii calmodulinei pentru infecţia cu virusul Epstein-Barr sau Amantadinei pentru virusul gripal A
Transcripţia ARN în ADN de către reverstranscriptază	Inhibitori ai reverstranscriptazei
Degradarea ARN prin acţiunea ARN-azei (codificată de gena virală pol)	Inhibitori ai ARN-azei H
Integrarea ADN în genomul gazdei	Agenţi care inhibă secvenţa de integrare codificată de gena *pol* (nu au fost încă descoperiţi)
Transcripţia ADN în ARN	Inhibitori specifici pentru această secvenţă la retrovirusuri nu s-au descoperit încă
Translaţia ARN	Inhibitori ai *tat* III sau *art/trs*
Realizarea şi asamblarea componentelor virale	Inhibitori ai miristilaţiei, glicosilaţiei sau modificatori ai proteazei.
Eliberarea particulei virale	Interferoni, anticorpi faţă de antigenele virale

parte Amantadina care şi-a probat activitatea de a bloca pierderea anvelopei virale asupra virusului gripal A.

Compuşilor din al doilea grup care intervin ca inhibitori ai reverstranscriptazei li s-a acordat cea mai mare atenţie (Suraminul, HPA-23, Fosfonoformatul, Amidotimidina) şi pentru faptul că activitatea reverstranscriptazei este esenţială pentru replicarea virală.

Analogii de guanozină, cei care fac parte din grupul al treilea de substanţe, acţionează asupra translaţiei şi transcripţiei virale şi a formării de proteine virale.

În grupul al patrulea sînt incluse medicamente, care acţionează asupra secvenţelor, ce se dezvoltă posttranscripţional prin aminoacizi analogi ai cisteinei şi valinei respectiv D şi L penicilinamine.

Alfa-interferonul acţionează asupra eliminării virusului.

Asocierea unor medicamente antivirale, care acţionează asupra reverstranscriptazei pot acţiona după această secvenţă blocînd producerea de virus sau protejînd celulele neinfectate împotriva infecţiei cu HIV (5).

După multe încercări, în care au fost utilizate numeroase medicamente antivirale, ce acţionează asupra reverstranscriptazei (Suramin, HPA-23, Fosfonoformatul) sau asupra transcripţiei şi translaţiei virale (Ribavirina) ori asupra eliminării virusului (alfa-interferonul), s-a ajuns la concluzia că „replicarea virală se întrerupe numai pe perioada administrării medicamentului". Din această concluzie decurge o a doua care are implicaţii majore în asociaţie cu prima: „efectele adverse într-un tratament îndelungat — nedefinit în acest caz — determină întreruperea tratamentului". În final se impune o a treia concluzie: necesitatea obţinerii unor compuşi medicamentoşi antivirali cu toxicitate redusă şi aplicarea unei terapii etiologice cu asocieri

de medicamente antivirale (HIV) care să potenţeze efectul antiviral dar să nu amplifice efectele adverse singulare (3, 4).

Ţinînd seama de faptul că reverstranscriptaza dezvoltă o funcţie virală unică, esenţială pentru replicare, aceasta a devenit obiectivul principal pentru terapia antivirală în infecţia cu HIV (5).

Între medicamentele antivirale cu acţiune asupra reverstranscriptazei (grupul doi), analogii dideoxinucleozizi [3'-Azido-3'deoxythymidine (AZT) şi 2'3'-dideoxycytidine] întrunesc în momentul de faţă cele mai multe aprecieri pozitive din partea celor care au experienţă în acest domeniu (3, 4, 5).

O particularitate farmacologică a analogilor dideoxinucleozizilor este aceea că pot fi metabolizaţi în celulele mamiferelor (diferenţiat pe specii de mamifere şi pe celule — organe) pentru a deveni inhibitori ai replicării HIV (4).

Din studiile efectuate cu 3'-Azido-3'deoxythymidine (AZT) analog al timidinei au reieşit efectele sale favorabile asupra infecţiei cu HIV inclusiv asupra tulburărilor nervoase (4, 6, 7).

Efectele favorabile privesc: a) manifestările clinice: cîştigul în greutate, dispariţia unor infecţii fungice ale unghiilor şi a altor manifestări clinice; b) tulburările imunologice (în special la acei bolnavi care au primit doze mari de AZT): creşterea numărului limfocitelor T *helper/inducer*, pozitivarea intradermoreacţiilor şi chiar ameliorarea efectului citotoxic al celulelor T (4, 6, 7).

Aceste efecte favorabile au fost obţinute într-un experiment clinic cu o durată de 6 săptămîni, cu regimuri (doze) de AZT diferenţiat, la 19 bolnavi ce sufereau de SIDA/AIDS sau ARC (AIDS Related Complex). Medicamentul a fost administrat la intervale de 4 ore intravenos (5 mg/kgcorp) timp de două săptămîni şi oral patru săptămîni în doză dublă faţă de administrarea i.v. (10 mg/kgcorp) obţinîndu-se niveluri terapeutice, AZT a fost bine absorbit din intestin şi a traversat bariera hematoencefalică. Efectele adverse în acest studiu nu au determinat întreruperea tratamentului, dar în alte lucrări se subliniază efecte toxice, în special, depresie medulară (8, 9).

Într-un alt studiu (7) au fost incluşi în tratament patru bolnavi care prezentau tulburări neurologice importante (trei cu demenţă cronică din care unul asocia la demenţă şi o neuropatie periferică iar al patrulea prezenta paraplegie), stabilite prin examinare clinică, teste psihometrice, studii de conductibilitate nervoasă şi/sau tomografie. Tratamentul cu AZT a fost aplicat fie oral, fie asociat i.v. şi oral obţinîndu-se rezultate clinice bune, cu ameliorări evidente, pe durata tratamentului, în afară de bolnavul cu paraplegie; au fost de asemenea obţinute ameliorări ale testelor imunologice. La reducerea dozei după tratament îndelungat (peste 5 luni), starea clinică s-a deteriorat iar la două săptămîni după întreruperea tratamentului a intervenit decesul (7).

În concluzie, 3'-Azido-3'deoxythymidine (AZT) un analog al timidinei utilizat ca agent terapeutic în infecţia cu HIV determină, în doze de 5 mg/kgcorp i.v. şi 10 mg/kgcorp oral la fiecare 4 ore, modificări clinice inclusiv neurologice şi, de asemenea, modificări ale imunităţii, leziunilor şi funcţiilor nervoase. Aceste modificări se menţin numai pe durata tratamentului şi la dozele sus-menţionate. În cursul terapiei apar şi efecte adverse dintre care cel mai important este depresia medulară (6, 7, 8, 9, 10).

Un alt compus analog dideoxinucleozid este 2', 3'-dideoxicitidine (DDC) care este de zece ori mai potent decît AZT şi se activează în celulele T uzînd de diferite căi de fosforilare (11).

Acest medicament antiviral a fost administrat i.v. timp de două săptămîni şi apoi oral patru sau mai multe săptămîni, în 5 dozaje diferite, la 20 bolnavi cu SIDA/AIDS sau ARC (11). Medicamentul este bine absorbit din intestin şi traversează bariera hematoencefalică (11).

În cursul tratamentului a crescut numărul limfocitelor T_4 şi a scăzut antigenul p24 în ser. Efectele adverse au inclus: febră, erupţii cutanate, leziuni bucale, trombocitopenie şi neutropenie; după 14 săptămîni a apărut o neuropatie periferică (11).

Aceste date confirmă efectul DDC împotriva HIV *in vivo* şi atrage atenţia asupra efectelor adverse, care sînt diferite de cele ale AZT (11).

Medicamentul a fost administrat în doze de 0,03—0,09 mg/kgcorp la 4 ore. Asocierea AZT în doze de 200 mg la fiecare 4 ore la dozele de DDC a putut prelungi durata tratamentului şi efectele favorabile clinice şi imunologice pînă la 28 săptămîni (11).

Este necesar să subliniem că încă la sfîrşitul anului 1987 o publicaţie din SUA (3) preciza că FDA (Food and Drug Administration), organismul responsabil cu aprobarea utilizării medicamentelor în practica clinică nu aprobase pentru terapia etiologică în infecţia cu HIV decît AZT, deşi aşa cum se poate observa din tabelul 8.2 mai există şi alte medicamente în experimentare clinică dar din diferite motive (efecte limitate, efecte adverse importante) nu au fost admise pentru practica clinică.

Un alt medicament cu acţiune împotriva HIV, D-penicilamina a fost experimentat putîndu-se face o apreciere asupra efectelor sale terapeutice (12, 13, 14).

Din punct de vedere chimic D-penicilamina (DPA) este 3-mercapto-D-valină, un agent chelator, care a fost utilizat pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii, inclusiv reumatismul, în doze de 2 g/zi (13).

D-penicilamina s-a arătat inhibitoare pentru HIV *in vitro* cu toate că nu se ştie exact locul în care acţionează (14), dar se pare că după revers-transcriptază, D-penicilamina un analog structural al cisteinei are mare afinitate în a forma legături stabile interdisulfide cu reziduurile de cisteină ale proteinelor, afectîndu-le sever activitatea funcţională prin inducerea schimbărilor în structura lor (16).

În baza datelor obţinute *in vitro* (12) s-a organizat un studiu pilot în care s-a urmărit efectul DPA la homosexuali asimptomatici cu limfadenopatie generalizată şi serologie pozitivă pentru HIV. Tratamentul a fost aplicat în două formule: a) doză mare (0,5—2 g/zi) sau doză mică (0,5 g/zi) cu durata între două şi 12 săptămîni. S-a observat o supresie a replicării virale în toate cazurile, diferenţiat în funcţie de doză şi durata tratamentului (14). La bolnavii trataţi cu doze mici răspunsul inhibitor a fost în medie pentru 30—50% din cazuri şi s-a anulat după două săptămîni de la încheierea tratamentului. La trei dintre cei cinci bolnavi trataţi cu doze mari s-a obţinut o inhibiţie completă a replicării virale, care persistă după 54 săptămîni de la încheierea tratamentului (14). Din punct de vedere clinic, s-a obţinut reducerea tranzitorie a dimensiunilor ganglionilor; în cursul tratamentului a apărut o erupţie cutanată generalizată, care a determinat întreruperea tratamentului la un bolnav (14).

Forma chimică L-penicilamină are acţiune similară dar şi unele particularităţi farmacologice. Cu toate efectele favorabile, pe care le produc cele două medicamente, care împiedică replicarea virală şi induc modificări clinice şi imunologice, efecte limitate însă la perioada aplicării terapiei (cel puţin pentru AZT) şi reacţiile adverse observate fac ca, deşi la sfîrşitul anului trecut numărul bolnavilor trataţi cu AZT era de 16 000, concluziile finale să solicite prelungirea studiilor (14).

În acelaşi timp alţi agenţi terapeutici antivirali (vezi tabelul 8.2) sînt în curs de experimentare dintre care unii într-un stadiu mai avansat: AL 721 (o mixtură lipidică de gliceride neutre, lecitină şi phosphatidiletanolcoline în proporţie de 7 : 2 : 1), Ribavirina (1-beta-D-ribofuranosyl-1, 2,4-triazole-3-carboxamide) şi Foscarnet (trisodium phosphonoformate) (3).

Concluzia cu privire la medicaţia etiologică în infecţia cu HIV poate fi formulată astfel: în prezent nu dispunem de un agent terapeutic eficient, lipsit de reacţii adverse sau cu efecte adverse, care să permită administrarea

Tabelul 8.2

Agenţi antivirali în experimentarea clinică (3)

Nr. crt.	*Denumirea medicamentului*	*Structura chimică*	*Categoria de agenţi etiologici asupra cărora este activ*	*Observaţii*
0	*1*	*2*	*3*	*4*
1.	AL — 721	Mixtură lipidică de gliceride neutre, lecitină şi fosfatidilethanolamine în proporţie de 7:2:1	HIV	Reduce RT (reverstranscriptaza HIV), modifică funcţiile imune şi simptomele clinice; nu dă reacţii adverse
2.	Carrisyn	polimonoacetat	HIV	Are efecte antivirale şi imunomodulante.
3.	DDC	(2'3'-dideoxycitidină)	HIV	Este studiat în combinaţie cu zidovudina (AZT)
4.	Doxorubicin hydrocloride (adriamicină)	$C_{27}H_{30}CINO_{15}$	HIV	Antibiotic citotoxic, agent anticanceros; inhibă infectivitatea HIV şi replicarea *in vitro*. Se găseşte în faza a doua de testări clinice în terapia SK
5.	Foscarnet	Trisodium fosfonoformat	HIV HIV şi CMV	Inhibă RT (reverstranscriptaza HIV), inhibă selectiv ADN polimeraza virală, dă numeroase reacţii adverse
6.	Ganciclovir	9-[(1,3-dihydroxy 2-propoxy) metil] guanină sau D-HPG	HIV şi CMV	Este studiat împreună cu zidovudina (AZT)

Tabel 8.2 (continuare)

0	1	2	3	4
7. HPA — 23	(ammonium 21-tungsto-9-antimoniat)	HIV		Inhibă replicarea HIV *in vitro* prin inhibare. RT (reverstranscriptaza), reduce RT la bolnavi dar nu induce modificări imunologice şi clinice. Produce trombocitopenie, are timp de înjumătăţire scurt (2 ore după administrarea i.v.) şi nu trece bariera hematoencefalică
8. Interferon beta	Interferon	HIV şi SK		Induce supresia replicării HIV *in vitro;* beta-interferonul recombinat are efect limitat asupra sarcomului Kaposi asociat SIDA/AIDS
9. Penicilamina	(3-mercapto-D-valină)	HIV		Dozele mari inhibă replicarea HIV la bolnavii cu pre-SIDA/AIDS cu o persistenţă de 24 săpt. după încetarea terapiei. Se continuă studiile în vederea determinării dozei optime.
10. Peptida T		HIV		Blochează infecţia HIV *in vitro*. Rezultatele clinice sînt controversate; faza I de cercetări clinice se desfăşoară în continuare
11. Ribavirina	(1-beta-D-ribofuranosil-1,2,4-triazole-3-carboxamide)	HIV şi RSV		Efectele asupra HIV controversate
12. Rifabutin	(ansamycin LM 427)	Mycobacterium avium intracellularae		Inhibă replicarea HIV *in vitro* şi trece bariera hematoencefalică
13. Zidovudină (singurul medicament aprobat de FDA pentru tratamentul bolnavilor cu SIDA/AIDS şi ARC în SUA)	(3'-azido-3-deoxythymidine sau AZT)	HIV		Blochează replicarea HIV, pe durata tratamentului se îmbunătăţeşte starea clinică, bolnavul cîştigă în greutate şi are mai puţine infecţii oportuniste. Produce depresie medulară la mulţi bolnavi ducînd la scăderea numărului eritrocitelor şi leucocitelor. Studiile clinice sînt în curs

îndelungată fără implicații asupra bolnavului; terapia etiologică dispune de mijloace limitate fără să mai ținem seama de posibilitatea creării de rezistențe în timp.

Există și medicamente cu acțiune antivirală (HIV), care se găsesc în etapa studiilor preclinice (tabelul 8.3); trei dintre aceste medicamente (CS87, D_4C, DDA) au structuri și acționează similar AZT-ului și DDC iar două acționează diferențiat [AME asupra celulei țintă iar Castanospermina asupra glicosilării virusului (3)]

Tabelul 8.3

Medicamente care acționează împotriva HIV — în studii preclinice (3)

Nr. crt.	*Denumirea medicamentului*	*Structura chimică*	*Categoria de agenți asupra cărora este activ*	*Obs.*
1.	AME	(ester metilic al amfotericinei B)	Antibiotic antifungic, solubil în apă, mai puțin toxic decît Amfotericina B cu proprietăți virale. AME interferă cu infectivitatea virală prin legarea inversibilă cu colesterolul din membrana celulară și alterarea majoră a funcției și permeabilității celulei țintă.	
2.	Castanospermina	1,6,7,8-tetrahidroxi octahidroindolizine. Alcaloid extras din sămînța castanului australian	Interferă cu glicosilarea virionului HIV, alternînd și glicoproteinele din anvelopă și prevenind intrarea HIV în celula țintă. Diminuă fuziunea celulară inhibînd astfel transmisia virusului de la celulă la celulă.	
3.	CS 87	(3'azido 2',3-dideoxiuridină)	Inhibă replicarea HIV *in vitro*. Este de 50 ori mai puțin activ decît zidovudina (asemănătoare ca structură chimică) dar și de 23 ori mai puțin toxic pe măduvă.	
4.	D_4C	(2'3'-dideoxycitidin-2'-ene)	Inhibă RT (reverstranscriptaza HIV) de o manieră similară zidovudinei	
5.	DDA	(2'3'-dideoxy-adenozină)	Este studiată pentru activitate anti-HIV. Este mai puțin patentă dar și mai puțin toxică decît DDC. Testarea clinică este prevăzută pentru anul 1988	

8.2. Medicamente care restabilesc funcția sistemului imun

Terapia de restaurare a răspunsului imun constituie un obiectiv esențial ținînd seama de implicațiile infecției cu HIV asupra răspunsului imun, îndeosebi a imunității celulare dar și a celei umorale. Efectele favorabile determinate de terapia antivirală asupra imunității sînt extrem de limitate atît ca efect cît și ca durată (3).

În tabelul 8.4 sînt înscrişi imunomodulatorii în experimentare clinică în SUA; diversitatea acestor substanţe în majoritate stimulante ale imunităţii şi experienţa limitată face ca opiniile să se reducă la cei care le-au experimentat, destul de puţin numeroşi (tabelul 8.4).

În literatura de specialitate au apărut două studii (15, 16) în care sînt subliniate efectele pozitive ale Ampligenului asupra HIV şi a tulburărilor

Tabelul 8.4

Imunomodulatori în experimentare clinică (3)

Denumirea medicamentului	*Structura chimică*	*Acţiunea în organism*	*Observaţii*
ABPP	(bropirimină, 2-amino-5-bromo-6-phenyl-3 (3H)-pyrimidone	Antiviral, induce producţia de interferon. Antitumoral	În clinică stimulează, celulele *killer* naturale, celulele *killer* mediate prin macrofage şi amplifică răspunsul celulelor B Se utilizează în faza I clinică pentru tratamentul sarcomului Kaposi apărut în SIDA/AIDS
Ampligen		Anti-HIV induce producţia de interferon, activează celulele *killer* naturale, augmentează un mecanism antiviral celular	Modifică funcţiile imune şi semnele clinice Se aplică la bolnavi care încă nu au dezvoltat SIDA/AIDS
Imunoglobuină Antiinterferon	Anticorpi specifici pentru interferon	Se leagă cu acid-labil alfa-interferon care are niveluri în exces în sîngele bolnavilor infectaţi cu HIV (ARC şi SIDA/AIDS), îl reduce la niveluri normale şi restaurează funcţia imună normală	Este în faza I de experimentare clinică
ASIDI	(ammonium trichloro [dioxyethylene-0,0' telurium	Creşte producţia de reglatori ai sistemului imun *(colonystimulating factor* şi interleukina 2) în cultura de leucocite	Testarea la bolnavii cu SIDA/AIDS a produs creşterea numărului de limfocite T_4 şi alţi indicatori imuni. Reacţii adverse, vomă şi diaree
CL 246, 738	(3,6-bis[piperidinoethoxy) acridine trihydrochloride	Induce producţia de interferon şi activitatea celulelor NK la animale. Modifică funcţia imunitară la animale deficiente (experimental)	Faza I clinică încheiată în sept. 1986 fără a se fi dat rezultatele. Faza a II-a clinică în plan de experimentare

Tabel 8.4 (continuare)

GM-CSF	(recombinant *granulocyte-macrophage stimulating colony factor*) glicoproteină produsă de limfocitele umane	Reglează dezvoltarea şi funcţia celulelor sistemului imun inclusiv a granulocitelor şi macrofagelor	Creşte numărul leucocitelor după 14 zile de administrare i.v.; la încetarea tratamentului numărul leucocitelor scade.
Imreg-1	Mixtură de peptide obţinute din limfocite	Stimulează producţia de interleukină 2 interferon şi alţi reglatori biologici şi modifică capacitatea funcţională a celulelor T helper	În ARC şi SIDA/AIDS modifică funcţia imună şi unele semne clinice şi scade rata de progres a bolii. Nu are efecte toxice. Se va încheia în curînd faza a 3-a a studiului în ARC şi SIDA/AIDS.
Imuthiol	(sodium diethyldithiocarbamat sau DTC)	Agent metal chelator induce diferenţierea celulelor T şi maturarea	Produce modificări clinice la bolnavii cu ARC şi SIDA/AIDS, creşte nivelul limfocitelor T_4 dar nu modifică semnificativ alte funcţii imune. Efect antabuz la consumatorii de alcool.
Alfa-1 interferon	Proteină umană cu efecte imun modulatorii	Efect anti-HIV îndeosebi la persoanele pozitive pentru anticorpi anti-HIV asimptomatice	Produce reducerea parţială sau totală a tumorilor din SK
Interleukin-2	Il_2 glicoproteină produsă de limfocitele T.	Mijloc de stimulare a proliferării limfocitelor T şi restaurarea funcţiei imune	În studiile clinice nu s-a probat efectul presupus, se studiază eficienţa în asociaţie cu zidovudina (AZT)
Isoprinosine	Sare acidă a acidului p — acitamidobenzoic 1/dimethyl-amino/2-propanol: complex în raport 3:1 inosină	Efect imunomodulant şi antiviral *in vitro*	În studii dublu-orb la bolnavii cu ARC, Isoprinosina a produs creşterea numărului celulelor NK şi celulelor T_4 care persistă luni după încetarea tratamentului
Methomine-enkephalin	pentapeptidă apioidă endogenă secretată de glandele suprarenale ca răspuns la stress	La 5 bolnavi cu ARC şi SIDA/AIDS a produs creşterea activităţii celulelor NK, apariţia interleukinei 2, creşterea numărului celulelor T, creşterea în greutate şi modificări clinice. Alte studii nu arată modificări clinice.	
MTP-PE	Conjugat de tripeptide-diphalmitaylphosphoxidyl-ethanolamină	Activator de macrofage cu acţiune imunomodulatoare pronunţată	A fost studiat la bolnavii cu SIDA/AIDS/SK

Tabel 8.4 (continuare)

Nalthexone	(17-/cyelopropyl-methyl/ 4,5-epoxi3,14 dyhidroxymorfinan 6 one	Scade nivelul de alfa-interferon care în exces tulbură funcţia imună	Efectul pozitiv a fost constatat la bolnavii cu SIDA/AIDS şi cu infecţii oportuniste.
Thymopen-trin	(TP-5) — pentapeptidă sintetică corespunde la fragmentul activ al thymoproteinei, un hormon timic	Imunomodulator	În aplicarea clinică a produs modificări imune fără efecte asupra semnelor clinice.
Tumor necrosis factor (TNF) şi gama-interferonul	Proteină derivată din macrofage care distruge tumorile	Nu se cunoaşte precis mecanismul	TNF singur a fost aplicat în SK, În combinaţie cu alfa-interferonul, se experimentează faza I clinică în ARC

imunităţii induse de HIV ca şi efectul sinergic şi reducerea dozei necesare de azidothymidină (AZT) în tratamentul infecţiei cu HIV. Un alt preparat care pare a fi promiţător în practica clinică este *granulocyte macrophage — colony stimulating factor*, *GM — CSF* un hormon uman glicoproteină, care are atît proprietatea de a întări răspunsul imun ca şi cea antivirală (anti-HIV) (3). În prima experimentare clinică a GM-CSF recombinat s-a observat creşterea leucocitelor circulante pe perioada administrării şi scăderea la încetarea tratamentului; este de reţinut că GM-CSF nu stimulează limfocitele T_4, dar stimularea leucocitelor poate fi utilă în combaterea infecţiilor oportuniste (3).

Asocierea GM-CSF cu zidovudina (AZT) a dus la evidenţierea unui efect sinergic (3).

Alfa-interferonul recombinat a fost de asemenea utilizat cu succes în terapia sarcomului Kaposi dar se pare că eficienţa acestui tratament se limitează la stadiile iniţiale de sarcom Kaposi în care limfocitele T_4 se păstrează încă în număr de peste 400/mm³ (3); la bolnavii cu sarcom Kaposi care au răspuns la terapia cu alfa-interferon s-a observat şi un efect antiviral (HIV) atestat prin cultura virusului din sînge (3). În asociere cu zidovudina, alfa-interferonul s-a dovedit a fi un puternic inhibitor al HIV (3).

O metodă de a combate SIDA/AIDS este de a administra medicamente capabile să inducă producerea de alfa-interferon propriu în organism. Amplignul (ARN sintetic) şi Imreg-1, o peptidă derivată din leucocitele umane, sînt două medicamente, care realizează stimularea de alfa-interferon propriu şi pe lîngă aceasta ambele declanşează şi alte răspunsuri biologice imune în organism (3). În experimentarea clinică de la începutul anului 1987, aceste medicamente au arătat importante modificări clinice şi imunologice; experimentarea continuă (3).

S-a încercat terapia asociată a zidovudinei (AZT) cu transplantul de măduvă; metoda este limitată de necesitatea de a avea un geamăn identic neinfectat care să servească ca donator (3).

S-a încercat şi imunoterapia pasivă în care bolnavii cu SIDA/AIDS au primit plasmă sanguină bogată în anticorpi; studiul a fost efectuat la Londra şi New York cu rezultate iniţiale bune (3). O apreciere de ansamblu a terapiei

imunomodulante permite să subliniem stadiul de tatonare și de cercetare a efectelor diferiților produși cunoscuți a avea un efect pozitiv în restaurarea imunității.

O apreciere pozitivă poate fi făcută asupra asocierilor imunomodulantelor cu medicație antivirală, asociere care sporește eficacitatea și reduce efectele adverse.

Trebuie totuși să acceptăm *de facto* că atît terapia antivirală cît și cea imunomodulantă este departe de a oferi soluții terapeutice în adevăratul sens al cuvîntului ci numai paleative pe durată limitată.

8.3. Medicamente pentru terapia infecțiilor oportuniste

Terapia infecțiilor oportuniste este deosebit de importantă întrucît infecțiile oportuniste sînt în majoritatea cazurilor de SIDA/AIDS cauza directă de deces (3). În tabelul 8.5. este prezentat sintetic stadiul terapiei actuale în infecțiile oportuniste (5, 18); unele date recente vor fi expuse în continuare (3).

Pneumonia cu ***Pneumocystis carinii*** o dezvoltă 60—80% dintre bolnavii cu SIDA/AIDS constituit și în majoritate supraviețuiesc primului episod dar mai mult de jumătate decedează în cursul anului următor; se utilizează două medicamente: Cotrimoxazolul (trimetroprim asociat cu sulfametoxazol) și Pentamidina, amîndouă eficiente dar cu efecte adverse în 50% din cazuri chiar la administrarea parenterală, ceea ce limitează efectele favorabile (3). Administrarea Pentamidinei în aerosoli a dus la rezultate foarte bune și a îndepărtat practic reacțiile adverse (3).

Tabelul 8.5

Tratamentul infecțiilor oportuniste

Microorganismul	*Infecțiile cele mai curent determinate*	*Tratamentul*
1. Paraziți		
Pneumocystis carinii	Pneumonie	Cotrimoxazol sau Pentamidină (Lomidine) Sulfadiazină
Toxoplasma gondi	Cerebrală Pneumopatie Febră-adenopatie	Pyrimethamină mai rar Cotrimoxazol; Sulfadoxină ◈ Pirimetamină
Cryptosporidium	Diaree cronică	Nu există tratament eficace Mai puțin eficace Spiramicină (Rovamicină) Nu există tratament eficace
Isospora belli	Diaree	Tiabendazol (Mintezol)
Anquille (Strongyloides stercoralis)	Diaree SNC	

Tabel 8.5 (continuare)

2. Bacterii:	Tuberculoză pulmonară	Antituberculoase clasice
Mycobacterium tuberculosis	ganglionară sau diseminată	
Mycobacterium avium intracellularae	Tuberculoză pulmonară ganglionară sau diseminată	Nu există tratament eficient
Salmonella non typhi	Diaree	Ampicilină, cloramfenicol
	Febră	
3. Virusuri	Retinită	Nu există tratament
Citomegalovirus	Encefalită	În experimentare
	Pneumonie	Foscarnet
	intestinală	DHPG
	Enterocolită	
Herpes simplex	Ulceraţii cutano-mucoase	Acyclovir (Zovirax)
	Enterocolită	
Virusul Epstein-Barr	Febră	Nu există tratament
	Adenopatii	
Papovavirus	Encefalită	Nu există tratament
4. Ciuperci:		
Cryptococcus neoformmans	Pneumopatie	Itroconazol, Amfotericină B
	Meningoencefalită	(Fungizone)
Candida albicans	Infecţii bucale	5 fluorocytozină
	Esofagită	(Ancotil)
	Septicemie	Ketoconazole (Nizoral)

Administrarea i.v. a unui medicament anticanceros în experimentare Trimetrexate asociat cu acid folic (întrucît Trimetrexate blochează acidul folic) s-a dovedit eficient în terapia pneumoniei produsă de *Pneumocystis carinii* la 370 bolnavi (3).

Spre deosebire de pneumonia cu *P. carinii* este de notat că terapia curentă pentru multe infecţii bacteriene care ameninţă viaţa bolnavilor cu SIDA/AIDS, de exemplu cele provocate de *Mycobacterium avium*, este inadecvată (3, 18) întrucît această bacterie care provoacă infecţii de tip tuberculos este rezistentă la medicaţia antituberculoasă uzuală. Un alt parazit oportunist *cumplit* este *Cryptosporidium* care produce o diaree apoasă incontrolabilă la bolnavii cu SIDA/AIDS care sfîrşesc prin a muri datorită malnutriţiei şi deshidratării (3, 5, 18).

Aceste infecţii evoluează în maniera citată datorită faptului că sistemul imun este depresat, incapabil să acţioneze asupra acestor agenţi infecţioşi (3).

8.4. Terapia antitumorală

Tumorile care se asociază cu SIDA/AIDS: sarcomul Kaposi şi limfomul malign necesită o apreciere terapeutică în contextul bolii de bază (17).

La mulţi bolnavi sarcomul Kaposi nu produce decesul şi prognosticul este grevat de imunodeficienţă. În mod excepţional boala se manifestă masiv la nivelul plămînilor sau abdominal, determinînd hemoragii importante.

Nodulii Kaposi izolaţi pot fi trataţi prin iradiere, repetată dacă este necesar. Edemul în general ca şi edemul feţei şi leziunile din cavitatea bucală pot fi de asemenea, tratate prin iradiere ca şi leziunile sîngerînde de la palat, penis, membrele inferioare (17). Chimioterapia intralezională cu Vinblastină este dureroasă şi nu dă rezultate mai bune decît iradierea. SK care progresează rapid poate fi tratat cu imunoterapie şi chimioterapie. Se asociază interferonul alfa în doze mari cu Etoposide (UP-16) sau Vinblastină, obţinîndu-se răspuns favorabil în 30—80%, dar remisiunile sînt incomplete şi de scurtă durată (17).

Tratamentul limfomului este dificil, chimioterapia produce remisia unipasageră, iradierea adînceşte imunodeficienţa iar infecţiile oportuniste grăbesc sfîrşitul (17).

Metodologia terapeutică care-şi face loc este asocierea constantă a medicaţiei etiologice anti-HIV sau antigermeni oportunişti cu medicaţie imunomodulantă şi de restaurare a imunităţii.

Bibliografie

1. BAUM M. RUBI — AIDS. The skeatch for vaccines, Chem. & Engin. News, 1987, 11, 27.
2. GIRARD MARC — Vaccin anti-SIDA: espoir et difficultés, Recherche et Santé, Juliet — Août — Septembre 1987, 31, 3, 60.
3. DAGAMI RON — The Question for Therapy, Chem. Engin. News, 1987, 11, 41.
4. YARCHOAN ROBERT, BRODER SAMUEL — Development of antiretroviral therapy for the Acquired Immunodeficiency Syndrome and related disorders. A progress report, New Engl. J. Med., 1987, 316, 9, 557.
5. VOGT MARKUS, HIRSH S. MARTIN — Prospects for the prevention and therapy of infections with the human immunodeficiency virus, Rev. Dis. 1986, 8, 6, 991.
6. YARCHOAN ROBERT şi colab., — Administration of the 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLVIII/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex, Lancet, 1986, 575—580.
7. YARCHOAN ROBERT şi colab. — Response of Human Immunodeficiency Virus-associated neurological disease to 3'-Azido-3'-Deoxythymidine, Lancet, 1987, 17, 132.
8. FISCHL M.R., RICHMAN D.D., GRIECO M.H. şi colab., The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex, A double-blind, placebo-controlled trial, New Engl. J. Med., 1987, 317, 185.
9. RICHMAN D.D., FISCHL M.R., GRIECO M.H. et al — The toxicity of azidothimidine (AZT) in the treatment of AIDS and AIDS-related complex. A double blind, placebo-controlled trial, New Engl. J. Med., 1987, 317, 192.
10. COWLAND P.J. — Prevention secondaire (tentatives de traitement) du SIDA. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Tropicale, Hôpital Claude Bernard, Paris, 1987.
11. YARCHOAN ROBERT şi colab. — Phase I studies of 2'-3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and aerltnating with azidovudine (AZT), Lancet, 1988, 76.
12. CHANDRA P., SARIN S.P. — Selective inhibitors of replication of the AIDS-associated virus HTLVIII/LAV by synthetic D-Penicillamine, Arzneim. Forsch. Drug I. Res., 1985, 36 (1) 2 3.
13. SCHOULOF R.S., SCHEIB G.R., PARENTI M.D., SIMON L.G., DI GIOCA A.R., PAXTON M.H., SZTEIN B.M., CHANDRA P., COURTLESS W J., TAGUCHI T.Y., SUNK D., GOLDSTEIN L. A., SARIN S.P. — Treatment of HTLV III/LAV — infected patients with D. penicillamine. Arzeim. Forsch. Drug Res., 1985, 36 (11), 10, 3.
14. CHANDRA A., DEMISHAUL, SIDENTOPSH G.H., BEHUKEN J.L., SUN K.D., SARIN P., CHANDRA P. — Antigen capture assay in the modulation of antiviral chemotherapy of HIV infection by D-Penicillamine, AIDS Forsch. (AIFO), 1987.

15. CARTER A., WILLIAM et al — Clinical immunological and virological effects of ampligen, a mishatched double-steanded RNA, in patients with AIDS or AIDS-related complex, Lancet, 1987, 1 286.
16. MITCHELL M. WILLIAM, MONTEFIORI C. DAVID, ROBINSON EDWARD W., MISMATCHED DOUBLE — Standed RNA (Ampligen) reduces concentration of azidovudine (Azidothymidine) required for in vitro inhibition of human immunodeficiency virus, Lancet, 1987, 890.
17. SMITH NEIL, SPITTLE MARGARET — ABC of AIDS Tumours Brit. Med. J., 1987, 294, 1 274.
18. PIAOUX GILLES, SAMSONETTI PHILIPPE — Traitement des complications due au SIDA, Recherche et Santé, 1987, 31, 3.
19. NDAYIRAGIJE A., MATHERON S. — Le traitement des infections opportunistes ou cours de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), Médicine d'Afrique Noire, 1985, 32 (12), 557.

9. VACCINAREA ÎMPOTRIVA INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

Prepararea unui vaccin eficient și bine tolerat, în infecția cu HIV, capătă aspecte dramatice, datorită particularităților (gravității) evoluției infecției (invariabil către deces în SIDA/AIDS constituit) și lipsei unui tratament eficient.

Pînă în prezent nu se știe dacă prepararea vaccinului este într-adevăr realizabilă, cu ce preț și în cît timp (1); după unele păreri nu înainte de sfîrșitul secolului (3).

Vaccinuri împotriva retrovirusurilor la animale, cu patogenitate similară HIV, au fost deja preparate, ceea ce dă suport experimentului pentru a se accepta afirmația că un vaccin împotriva retrovirusurilor umane este posibil de preparat (1).

HIV are însă unele particularități, făcînd parte dintre retrovirusuri a căror caracteristică este o extraordinară *maleabilitate genetică* a genomului (1). Variația genetică a HIV este apreciată de unii autori ca fiind de 100 ori mai dinamică decît a virusului gripal (2); se adaugă înclinația retrovirusurilor de a-și rearanja părți ale unor gene și, pentru părți, de a se recombina între ele sau cu elementele genetice ale gazdei (2), încît odată cu apariția variantelor virale, se adaugă posibilitatea accelerării diversității genetice prin recombinare (2).

O altă particularitate constă în aceea că, deși în cursul infecției naturale se dezvoltă anticorpi neutralizanți, aceștia nu sînt capabili să neutralizeze virusul: HIV a dezvoltat mijloace prin care să realizeze un număr de virioni care să rămînă viabili în prezența anticorpilor neutralizanți (2, 3). Variațiile în glicosilare ca și noile structuri ale proteinelor HIV pot influența mult antigenitatea virusului, ca și susceptibilitatea la neutralizare prin anticorpi. În fine, anticorpii nu sînt eficienți în a opri transmiterea infecției de la o celulă la alta (2, 3).

La aceste particularități trebuie adăugate diferențele antigenice între structurile HIV_1, HIV_2, HTLV I și un nou retrovirus uman ce este studiat de către Robert Gallo la bolnavii din Nigeria, fără legătura cu HIV sau alte variante de retrovirus, dar care reacționează intens la proteinele *gag* în tehnica Western Blot (4).

Alți anticorpi par să însoțească cursul infecției fiind prezenți în timp ce persoana infectată rămîne asimptomatică, dar încep să se reducă și dispar odată cu dezvoltarea simptomelor imunodeficienței (3).

Limfocitele T citotoxice (faţă de celulele infectate) sînt prezente atît la subiecţii infectaţi dar asimptomatici, cît şi la cei ce au dezvoltat SIDA/AIDS (3). Acest răspuns imun în foarte multe cazuri pare a nu fi suficient (3); cei infectaţi dezvoltă SIDA/AIDS şi decedează oricum (3).

Din aceste date reiese că la persoanele care au dezvoltat SIDA/AIDS, răspunsul imun nu a fost eficient (3), şi, de asemenea, că odată infecţia produsă, sistemul imun nu este capabil să o elimine, ceea ce sugerează că stimularea printr-un vaccin a răspunsului imun ar da rezultate bune (3). Discuţia privind utilitatea unui vaccin capabil să împiedice trecerea de la infecţia asimptomatică la cea simptomatică sau care să prevină transmiterea infecţiei în comparaţie cu un vaccin care să prevină infecţia iniţială a fost tranşată în favoarea celui din urmă (3).

Este de reţinut şi observaţia că la persoanele care au un comportament ce poate fi caracterizat ca „promiscuitate sexuală", peste 1 000 parteneri sexuali (homosexuali) anual, între 1980—1985, infecţia nu s-a produs decît cu un singur tip de virus chiar dacă au fost expuse la mai multe surse de virus; mecanismul de protecţie împotriva noilor infecţii (cu alte tipuri de HIV) nu este cunoscut (3).

9.1. Strategia de preparare a vaccinurilor

Teoretic cel puţin, există mai multe căi de preparare a vaccinurilor.

Una dintre căi este aceea de a prepara vaccinul din virusul întreg omorît (sau atenuat) întrucît are unele avantaje:

a) Virusul întreg este mult mai imunogenic decît proteinele (individuale); stimulează un răspuns imun mult mai eficient.

b) Pe lîngă stimularea producerii de limfocite T citotoxice se stimulează şi producţia de anticorpi neutralizanţi care pare a fi eficientă împotriva transmiterii intercelulare a infecţiei (3). Cu toate aceste avantaje, este greu, în cazul HIV, să precizăm în ce condiţii acesta (HIV) este într-adevăr atenuat sau omorît (3).

Utilizînd tehnicile ADN-ului recombinant (virusul vaccinal a fost manipulat genetic pentru a conţine gene ale anvelopei HIV), Daniel Zagury de la Universitatea din Paris a testat acest vaccin pe el însuşi şi pe un grup de voluntari zairezi. Vaccinarea lui Zagury a produs răspuns imunologic umoral şi celular încrucişat cu alte tipuri de HIV decît cel utilizat pentru producerea virusului vaccinal recombinant (3).

O cale asemănătoare a fost urmată de către cercetătorii din SUA care au obţinut un răspuns HIV specific în anticorpi şi răspunsul limfocitelor T citotoxice cu un vaccin similar, recombinant cu virusul vaccinal, dar care s-a arătat ineficient în experiment pe cimpanzeu faţă de infecţia cu HIV. Acest fapt arată că animalele au dezvoltat anticorpi faţă de antigenele din anvelopă, anticorpi neutralizanţi care însă nu le-au protejat împotriva infecţiei cu HIV (3).

Pe lîngă incertitudinea rezultatelor trebuie să se țină seama și de faptul că aplicarea vaccinării anti-HIV cu vaccin recombinant cu virusul vaccinal ar putea duce la dezastre mai ales în țările în care difuziunea virusului în populație este crescută, afirmație bazată pe experiența cercetătorilor de la *Walter Reed Army Medical Center* care conchid „vaccinarea primară antivariolică a persoanelor cu boală subclinică HIV creează riscul unei boli induse prin vaccinare și vaccinările multiple pot accelera progresia infecției HIV" (3).

Chiar dacă interpretarea acestor fapte de observație poate să sufere unele corecturi, problema utilizării unui vaccin recombinant în prevenirea infecției cu HIV nu este încă în totalitate tranșată (3).

Numeroasele probleme pe care le ridică vaccinul preparat din HIV omorît sau atenuat și cel cu virus vaccinal recombinant, au condus la abordarea preparării unui vaccin din subunități vaccinale. Subunitățile vaccinale constau în proteine antigenice virale sau fragmente de proteine. Cel puțin teoretic, aceste proteine (individuale) pot stimula o reacție imună suficientă ca să protejeze împotriva agentului patogen fără să expună la neajunsurile ce decurg din expunerea la virusul viu sau omorît (3).

Avantajul utilizării subunităților vaccinale este evident întrucît nu conține nici un mecanism genetic al HIV; nu există de asemenea posibilitatea ca un HIV atenuat să revină la patogenitate (3).

Principalul neajuns al subunităților vaccinale este că nu sînt tot atît de imunogenice ca particula virală întreagă (3). Din practica altor vaccinuri s-a ajuns la utilizarea adjuvanților pentru a crește potențialul imunogenic al subunităților vaccinale (3) deși metodologia este încă primitivă.

Subunitățile vaccinale depind de tehnica ADN-ului recombinant pentru a clona genele care codifică proteine virale individuale sau fragmente de proteine și pentru a exprima aceste gene pe ciuperci sau celule de mamifere (3). Cercetătorii din Statele Unite au explorat utilizarea unei glicoproteine din anvelopa HIV ca subunitate pentru prepararea vaccinului SIDA/AIDS (3). Cercetările experimentale pe animal, în curs de afectare, sînt promițătoare (se dezvoltă anticorpi neutralizanți, anticorpi circulanți specifici HIV și răspuns celular la glicoproteină) dar încă nu s-a trecut la testarea umană (4).

Pot fi trase unele concluzii (provizorii) cu privire la prepararea unui vaccin care să protejeze împotriva infecției cu HIV.

a) Particularitățile structurale și patogenice și variația antigenică creează dificultăți ce nu au putut pînă în prezent să fie depășite de cercetătorii în acest domeniu.

b) Vaccinul împotriva HIV trebuie să inducă la vaccinați atît imunitatea umorală (anticorpii neutralizanți) cît și cea celulară (bazată pe limfocite T citotoxice).

c) Două tipuri de vaccin sînt în discuție în vederea preparării vaccinului anti-HIV:

1. Vaccinul preparat din subunități virale care are avantajul inocuității dar care este de eficiență slabă și necesită adaosul de adjuvanți pentru a-i crește eficiența;

2. Vaccinul recombinant cu eficiență crescută dar care nu și-a pierdut în totalitate patogenitatea.

În concluzie, privind cercetările pentru prepararea unui vaccin împotriva HIV, Sadroski, profesor în Departamentul de Patologie de la *Harvard Medical School*, subliniază: „noi am pornit să facem ceva fără precedent în dezvol-

tarea de vaccinuri. Aceasta constă în a obţine cu un vaccin un răspuns imun mai bun decît se obţine consecutiv infecţiei cu virusul însuşi“ (3).

Concluzia chirurgului general al Statelor Unite, dr. Everett Koop care subliniază că pînă la sfîrşitul secolului nu va putea fi preparat un vaccin, apare pe cît de tristă pe atît de realistă.

9.2. Cercetări în perspectivă cu privire la prepararea vaccinului anti-HIV

Pe lîngă cercetările pentru obţinerea unor adjuvanţi care să potenţeze vaccinurile pe bază de subunităţi virale, în atenţia cercetătorilor stau:

1) oligopeptidele sintetice fabricate chimic a căror înlănţuire de acizi aminaţi ar putea fi acelea care constituie motivul sau motivele declanşatoare ale unei activităţi antigenice protectoare a proteinelor HIV;

2) proteinele de fuziune „virus hepatită B — HIV“ care ar fi susceptibile să vaccineze împotriva celor două afecţiuni deodată;

3) bacterii care exprimă la suprafaţa lor proteine de HIV pe care le-am putea utiliza ca un vaccin viu;

4) anticorpii monoclonali, antiidiotip.

Aceste cercetări de o mare importanţă nu sînt în acelaşi timp căi sigure pentru producerea unor vaccinuri eficiente anti-HIV.

Pînă în prezent, au fost considerate ca eficiente în prepararea de vaccinuri, proteinele din anvelopă, în special gp 120. Există preocupări pentru a se prepara vaccinuri pornind de la subunităţi virale, de la alte proteine decît glicoproteinele anvelopei (3). Cu toate că aceste proteine nu sînt puternic imunogenice cel puţin două au fost explorate pentru prepararea unui vaccin.

Cercetătorii de la Universitatea George Washington şi Institutul Naţional pentru Cancer din SUA au arătat în anul 1986 că antiserul preparat împotriva timozinei alfa 1, un hormon secretat de timus, neutralizează HIV şi blochează replicarea sa în cultură (3). Timozina afla 1 are regiuni omologe cu proteina *gag* codificată a HIV p17, o proteină considerată centrală. Ulterior, a fost preparată o proteină sintetică cu 30 aminoacizi, denumită HGP 30, care conţine multe dintre secvenţele în aminoacizi a proteinei p17, iar anticorpii anti-HGP 30 neutralizează HIV pornind de la HGP 30. Avantajele preparării unui vaccin pornind de la HGP 30 sînt sintetizate astfel: HGP 30 este o peptidă sintetică de dimensiuni relativ mici, uşor de preparat; la fel ca şi alte vaccinuri preparate din subunităţi virale nu expune la riscul infecţiei cu HIV. Întrucît proteinele HIV *gag* codificate sînt mult mai stabile decît glicoproteinele anvelopei, vaccinul preparat pornind de la HGP 30 ar putea fi eficient împotriva mai multor tipuri de virus (3). Cercetările au mai subliniat că p17, departe de a fi o proteină centrală, ocupă un loc sub membrana externă şi că pătrunde prin membrana virală (3). Cu toate că funcţiile p17 nu sînt cunoscute, caracteristicile subliniate anterior, ar sugera de ce proteina este înalt antigenică şi de ce anticorpii care o recunosc pot bloca replicarea virală (3).

Cercetătorii europeni au arătat că anticorpii anti-p17 sînt prezenţi la persoanele infectate cu HIV asimptomatice şi că declinul lor prevede dezvoltarea SIDA/AIDS (3).

Alţi cercetători au arătat că anticorpii anti-reverstranscriptază urmează aceleaşi evoluţii de bază, prezenţa lor la persoanele infectate asociindu-se cu lipsa simptomatologiei clinice iar declinul, cu dezvoltarea simptomatologiei (3).

De la aceste constatări se poate dezvolta prepararea unui vaccin pornind de la epitopii reverstranscriptazei cu condiţia ca anticorpii anti-reverstranscriptază să fie direct eficienţi împotriva progresiei infecţiei, existînd şi alternativa ca prezenţa lor să fie martorul unui sistem imun care încă reacţionează (3). Jeffray Laurence, cel care s-a ocupat de implicarea anticorpilor anti-reverstranscriptază în evoluţia infecţiei cu HIV, se exprima (3): „calea pentru prepararea unui vaccin nu a fost încă găsită".

Eforturile cercetătorilor în vederea preparării unui vaccin, anti-HIV departe de a se apropia de un final pozitiv, conduc, la descifrarea a noi particularităţi ale HIV care cel puţin deocamdată amînă prepararea acestuia (vaccinului). Dacă pentru rezultatul final va fi necesar să aşteptăm sfîrşitul secolului aşa cum afirmă E. Koop, chirurgul general al Statelor Unite, răspunsul este doar de competenţa practică a cercetătorilor în domeniul biologiei moleculare care de multe ori au răsturnat în favoarea lor prognoze pesimiste.

*

După redactarea capitolului privitor la vaccinarea împotriva infecţiei cu HIV, în 21 aprilie 1988 a fost publicat în Nature, vol. 332, 1988, p. 728 (5), un articol în care se făceau cunoscute rezultatele unui grup mixt de cercetare în acest domeniu (francez, zairez, belgian şi american) care a obţinut la un candidat la vaccin împotriva HIV_1, o reacţie imună anamnestică de grup. „Rezultatele au fost obţinute la om (voluntari, seronegativi pentru HIV) începînd cu noiembrie 1986. Prima vaccinare s-a efectuat prin scarificare cu un virus vaccinal recombinant (V_{25}) ce exprima proteina anvelopei cu gp 160 a suşei $HTLVIII_B$. Răspunsul imun obţinut a fost slab ceea ce a dus la întărirea lui prin diferite rapeluri. Injectarea intravenoasă pe celule autologe infestate *in vitro* cu V_{25}, fixate cu paraformaldehidă a dat cele mai bune rezultate. Au fost efectuate alte rapeluri (trei) cu gp 160 rezultate dintr-o clonă cu $HTLVIII_B$, folosind un sistem de hibrid de virus vaccinal cu bacteriofagul T_7.

S-a obţinut o reacţie imună anamnestică umorală şi celulară peste un an de la vaccinarea primară, cu nivel înalt de anticorpi faţă de anvelopa virală, anticorpi neutralizanţi împotriva suşelor diferite de HIV_1 ($HTLVIII_B$, $HTLVIII_{RF}$); după primul rapel imunitatea mediată celular şi citotoxicitatea împotriva limfocitelor T_4 infectate a fost întărită. Testele cutanate pentru hipersensibilitatea imediată şi întîrziată faţă de proteina gp 160 au fost pozitive. Cu toate că protocolul nu a fost aplicat pe scară largă, rezultatele arată pentru prima dată că vaccinarea anti-HIV la om este posibilă" (5).

Bibliografie

1. GIRARD MARC — Vaccin anti-SIDA: espoirs et difficultés, Recherche et Santé, 1987, 31, 3.
2. BLANCHET D. KEVIN — AIDS, a Health Care Management Response, The AIDS Retrovirus, Chapter 2, Aspen Publishers, 1988, p. 19—30.
3. BAUM M. RUDI — The Search for Vaccines Chemicals Euginocering November 23, 1987, p, 27-34.
4. OSBORD E. JUNE, BRANDI N., EDWARD — Summary Report III — International Conference on AIDS, June 1—5, 1987, Washington D.C, USA.
5. ZAGURY DANIEL, BERNARD JACKY, CHEYNIER REMI, ISABELLE DESPORTES, LEONARD REGINE, FOUCHARD MICHELLE, REVEIL BRIGITTE, ITTELE DANIELLE, LURHUONA ZIRIMWABAGANGABO MBAYO KALUMBA, WANE JUSTIN, SALAUN JEAN-JAQUES, GOUSARD BERNARD, DECHAZAL LOIE, BURNY ARSENE, NARA PETER, GALLO C. ROBERT — A group specific anamnestic immune reaction agaiast HIV induced by a candidate vaccine against AIDS, Nature, 1988, 332, 728.

10. CONTROLUL INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV) ÎN CURSUL ACORDĂRII ASISTENȚEI MEDICALE

I. În cele ce urmează ne vom referi la *controlul infecţiei cu HIV în cursul internării bolnavilor cu diferite forme de boală*, în clinicile de boli infecţioase, pentru diagnostic şi tratamentul infecţiilor oportuniste (1). Potrivit manifestărilor clinice asociate, specialiştii în dermatologie, neurologie, hematologie şi în ultimul tip oncologii sînt de asemenea implicaţi în terapia tulburărilor ce apar în etapa finală a evoluţiei infecţiei cu HIV în care depresiunea imună este majoră. În cursul efectuării explorărilor de laborator, personalul sanitar vine în contact cu produsele infectante (sîngele şi lichidele organismului); alţi specialişti, chirurgi, stomatologi, cei ce efectuează explorări funcţionale pot fi de asemenea în condiţii similare de contaminare.

În acelaşi timp, ţinînd seama de faptul că în cursul spitalizării se pot produce infecţii cu germeni de spital (de obicei rezistenţi la tratament), este necesar ca înşişi bolnavii cu imunitatea depresată să fie protejaţi împotriva unei infecţii cu germeni de spital (2).

a) Deşi se preconizează în viitor (din necesitate) organizarea unor centre speciale de tratament (4, 5), în prezent bolnavii infectaţi cu HIV, îndeosebi cei la care s-a constituit SIDA/AIDS se internează în spitalele de boli infecţioase şi în conformitate cu manifestările clinice dominante terapia se aplică cu sprijinul oncologilor, neuropsihiatrilor şi dermatologilor.

b) În cursul internării de obicei nu sînt necesare camere speciale de izolare pentru a preveni transmiterea infecţiei cu HIV (2, 4, 5); cu toate acestea bolnavii sînt spitalizaţi singuri în cameră dacă au dezvoltat infecţii oportuniste care cer izolare (2). Trebuie să ne asigurăm că agentul etiologic şi cel oportunist nu se transmite altui bolnav şi nici că un germene oportunist nu poate să infecteze bolnavul imunodeprimat (2, 4).

c) Condiţia clinică a bolnavului impune măsuri de supraveghere a sîngelui şi excretelor acestuia, în caz de manifestări hemoragice sau diaree (4); măsurile sînt similare celor create pentru supravegherea şi combaterea infecţiilor intraspitaliceşti (4).

Măsurile de protecţie împotriva infecţiei cu virusul hepatitei B sînt suficiente pentru protecţia împotriva infecţiei cu HIV subliniind că infecţiozitatea virusului hepatitei B depăşeşte cu mult (se pare de zece ori) pe aceea a HIV (2, 4).

d) Nu trebuie împiedicat accesul bolnavilor infectaţi cu HIV în laboratoarele de diagnostic, serviciile de chirurgie sau terapie intensivă ale spitalelor în care aceştia sînt internaţi (2, 4); supravegherea manevrelor sînge-

rînde și neutralizarea lichidelor corpului și a sîngelui sînt suficiente pentru a asigura protecția împotriva infecției (2, 4).

e) Transportul în spital poate de asemenea să se desfășoare normal, avîndu-se în vedere să nu se disemineze sîngele sau excrementele bolnavilor (2, 4).

f) Nu trebuie luate măsuri speciale pentru servitul mesei; unele spitale, care folosesc veselă și tacîmuri de utilizare unică, asigură protecția pe această cale, celelalte o pot face prin măsurile curente de dezinfecție a veselei (2, 4).

g) În serviciile de hemodializă sau acolo unde se practică dializa peritoneală se poate preveni diseminarea infecției cu HIV prin respectarea tehnicii de protecție împotriva infecției cu virusul hepatitei B (2, 4).

h) Pentru dezinfecție se recurge la: autoclavare sau folosirea materialelor (seringi, ace, spatule etc.) de utilizare unică (4).

Dezinfectantele eficiente (pentru suprafețe contaminate sau presupuse a fi contaminate): Cloramina (2—5%); Glutaraldehida 2%; Formaldehida 4%; Fenoli 2%; Alcool etilic 70%; Acizii tari.

II. *Măsuri de protecție a personalului sanitar* împotriva infecției cu HIV (2, 4, 6).

a) Spălatul mîinilor după examinarea bolnavilor este deosebit de important, indiferent dacă se folosesc sau nu mănuși de protecție, deopotrivă pentru protecția proprie ca și pentru cea a bolnavului imunodepresat.

b) Mănușile, halatele de protecție, masca și ochelarii sînt necesari numai în condițiile în care există pericolul contactului cu sîngele sau lichidele corpului, îndeosebi în cursul intubației, bronhoscopiei, endoscopiei gastrointestinale.

c) Resuscitarea cardiorespiratorie trebuie efectuată cu asigurarea protecției (cu aparatura necesară) celui ce o efectuează.

d) Utilizarea acelor, bisturielor sau a altor obiecte ascuțite în spital necesită maximum de atenție. Pentru a elimina riscurile, este necesar pentru îngrijirea acestor bolnavi să fie repartizat cel mai priceput personal care să fie bine instruit și care trebuie să rețină că numai 1% din cei care au suferit înțepături cu ace infectate cu HIV au dezvoltat anticorpi în timp ce hepatita B consecutivă înțepăturilor cu ace infectate s-a dezvoltat în 6—30% din cazuri (3).

e) În cazul în care personalul sanitar a venit în contact cu sîngele sau lichidele corpului unui bolnav infectat cu HIV, s-a înțepat cu ace, bisturie sau alte obiecte tăioase infectate va fi testat pentru anticorpi anti-HIV și retestat la 3, 6 și 12 luni.

În această perioadă nu va dona sînge și va utiliza prezervativul în relațiile sexuale.

f) Dacă un membru al personalului medical este infectat cu HIV sau are SIDA/AIDS constituit, organele de sănătate din SUA nu recomandă întreruperea activității chiar dacă este implicat direct în îngrijirea bolnavilor (4). În cazul hepatitei B s-a constatat că nu tehnica în sine a fost pusă în cauză pentru transmiterea hepatitei B ci tocmai nerespectarea tehnicii (3).

g) Transferul personalului sanitar infectat în servicii în care acesta nu este direct implicat în îngrijirea bolnavilor s-a făcut atît la inițiativa instituției cît și la aceea a personalului însuși. Întrucît personalul infectat este destul de redus numeric, decizia este lăsată în seama celor în cauză, de la caz la caz (4).

h) Înainte de a trimite lenjeria bolnavilor la spălătoria spitalului sau spălătoria publică, trebuie să se ia măsuri pentru a realiza dezinfecţia, în special în ceea ce priveşte sîngele şi lichidele corpului; de asemenea, trebuie avertizaţi muncitorii de la spălătorie în vederea protejării în cursul manipulării lenjeriei.

i) Pentru veselă şi tacîmuri nu sînt necesare precauţii speciale; se aplică numai dezinfecţia curentă. În cazurile în care au fost contaminate prin sînge, trebuie asigurat transportul în saci din plastic iar personalul care le spală să poarte mănuşi de protecţie.

Transportul obiectelor bolnavilor, în special cele care au fost contaminate prin sînge, trebuie de asemenea manipulate cu precauţie înainte de a fi trimise (în saci din plastic) pentru dezinfectare.

j) Măsurile curente de igienizare şi de dezinfecţie a încăperilor în care sînt cazaţi bolnavii infectaţi cu HIV nu diferă de cele obişnuite. Infirmierele care se ocupă de curăţenie trebuie instruite să evite înţepăturile iar picăturile de sînge şi lichidele corpului trebuie neutralizate cu hipoclorit de Na 5,25% sau cloramină. Spălatul insistent cu detergent este un bun înlocuitor al soluţiilor de mai sus în cazul carpetelor sau suprafeţelor ce se deteriorează prin utilizarea substanţelor oxidante (3).

k) Sterilizarea şi dezinfecţia instrumentelor şi materialelor ce se folosesc în îngrijirea bolnavilor nu trebuie să depăşească măsurile curente; totuşi există opţiunea pentru sterilizare ori de cîte ori este posibil în comparaţie cu dezinfecţia; detalii în legătură cu aceste proceduri se stabilesc pentru fiecare situaţie concretă.

III. *Metode de sterilizare şi dezinfecţie (7).* Instrumentele trebuie să fie bine spălate înainte de sterilizare şi dezinfecţie. În serviciile în care există o densitate mare a infecţiilor cu HIV este recomandabil ca instrumentele să se dezinfecteze chimic timp de 30 de minute; aceasta va proteja personalul în cursul spălării lor.

a) Autoclavarea este metoda de preferat în cazul instrumentelor reutilizabile (inclusiv acele şi seringile) la presiunea de 1 atmosferă peste presiunea atmosferică şi pe o durată de minimum 20 minute.

b) Sterilizarea prin căldură uscată (electrică), pentru instrumentele ce rezistă la temperatură de peste 170°, se efectuează pe o durată de două ore.

c) Dezinfecţia, foarte eficientă, prin fierbere este obţinută pentru instrumente, ace, şi seringi după 20 de minute. Această metodă este simplă şi eficientă şi deşi HIV poate fi inactivat mai repede decît HBV, care este inactivat după cîteva minute de fierbere, pentru siguranţă fierberea durează 20 de minute.

d) Dezinfecţia prin scufundarea în soluţii chimice.

Multe substanţe utilizate ca dezinfectanţi în serviciile medicale s-au dovedit eficiente în inactivarea HIV. Totuşi în practică dezinfectanţii chimici s-au dovedit ineficienţi întrucît au fost inactivaţi de substanţele organice (sînge, sau alte substanţe organice). Dezinfectanţii chimici trebuie să fie bine preparaţi şi păstraţi în condiţii corespunzătoare. Dezinfectanţii chimici nu se utilizează pentru ace şi seringi şi nici pentru instrumente tăioase ce au penetrat pielea sau organele decît dacă nu este posibilă sterilizarea prin căldură, cu asigurarea concentraţiei eficiente şi numai după spălare insistentă.

Dezinfectante chimice, care s-au arătat eficiente pentru inactivarea HIV:

— Hipoclorit de sodiu, 0,1—0,5%, clor utilizabil;

— Cloramină 2%;
— 2 Propanol (izopropil alcool) 70%;
— Polyvidone iodine 2,5%;
— Formaldehyde 4%;
— Glutarol (glutaraldehyde 2%);
— Peroxide hydrogen 6%.

e) Dezinfecţii prin ştergere cu substanţe chimice.

Ştergerea cu dezinfectante corespunzătoare este acceptată pentru suprafeţele peste care au căzut picături de sînge. Picăturile de sînge sînt acoperite cu dezinfectante şi apoi totul îndepărtat; suprafaţa este apoi ştearsă cu dezinfectant. Hipocloritul de sodiu este dezinfectantul preferat. Dacă se foloseşte alcoolul, este necesar să se şteargă suprafaţa de mai multe ori, întrucît alcoolul se evaporează repede.

IV. *Recomandările pentru cei ce lucrează în laboratoare de analize medicale* au fost formulate astfel (3, 6):

a) Să nu mănînce, bea sau fumeze în laborator.

b) Să nu se pipeteze cu gura.

c) Să se dezinfecteze suprafeţele de lucru cu dezinfectante obişnuite (pe bază de clor).

d) Să se spele pe mîini ori de cîte ori părăsesc laboratorul.

e) Acele şi instrumentele tăioase trebuie depozitate în recipiente impermeabile şi deşeurile biologice testate, neutralizate după metodele obişnuite.

f) Eşantioanele biologice de testat în laborator trebuie marcate, manipulate distinct şi tratate după aceeaşi metodologie ca şi pentru hepatita B. Divizarea eşantioanelor pentru efectuarea testelor de laborator trebuie să urmeze aceleaşi reguli iar în ceea ce priveşte neutralizarea resturilor biologice, este necesar să se respecte de asemenea măsurile pentru virusul hepatitei B.

g) Necropsia se efectuează luînd aceleaşi precauţii, ca pentru hepatita B: mănuşi duble, protecţia ochilor, bonetă, evitarea producerii de aerosoli; pentru piesele histologice este necesară fixarea în formol. Instrumentele ce au fost utilizate pentru necropsie trebuie dezinfectate.

V. În cursul tratamentului ambulator (în policlinici) *normele de protectie* nu diferă de cele ce se iau în spital; nu sînt necesare circuite separate pentru acest tip de bolnavi.

VI. *Îngrijirea acasă, în familie*, nu diferă de cea din spital dar trebuie ca membrii familiei să fie educaţi pentru a se putea lua măsurile necesare, fără exagerări, pentru protecţie; totuşi cei care îngrijesc bolnavii acasă sînt expuşi infecţiei dacă nu se protejează corespunzător.

VII. *Primul ajutor în caz de înţepătură sau alt tip de infectare cu HIV:* sîngele sau alte lichide ale corpului se spală insistent cu apă şi săpun. În caz de contaminare a cavităţii bucale sau a ochilor se recurge la diluarea sîngelui sau a altui lichid sau cu apă, prin spălare (4, 6).

Dacă s-a produs o înţepătură, este bine să se favorizeze sîngerarea, apoi rana se spală insistent.

Personalul sanitar trebuie să cunoască infecţiozitatea slabă a HIV, dar şi necesitatea de a proteja orice rană sau leziune cutanată ori mucoasă de contactul cu sîngele sau alte lichide biologice infectante.

Bibliografie

1. * * * — Ministerul Sănătăţii al Republicii Socialiste România, Ordin nr. 200/23/06/1987, privind prevenirea şi combaterea infecţiei cu HIV.
2. BROCKS H. LINDA — Infection Control in AIDS, Chapter 2. 156. A health care management response, (Blanchet D. Kevin ed.,) Aspen Publisher, 1988, p. 143—156.
3. COOPER SUE, WEILD A. JUDITH — Developing AIDS in aptiented out patient Services Chapter 7, pag. 119—132, în: AIDS A Health care Management Response (Blanchet D. Kevin ed.), Aspen Publisher, 1988.
4. JEFFRIES D. — Control of infection policies, ABC on AIDS, Brit. Med. J., 1987, 295, 33.
5. New Trans in Basic and Clinical Immunology: The Deviated Immune Response; open discussion with questions from audience focused on prevention and therapy (Pand J.B. Brunet, L. Păun, M. Seligman, O. Vernier) — I.U.I.S., International Course on Immunology — Poiana Braşov, România, mai 12—18, 1988.
6. * * * — Recommendation for Prevention of HIV Transmission in Health-Care Meetings, M.M.W R., 1987, 36, 25.

11. METODOLOGIA SUPRAVEGHERII EVOLUȚIEI INFECȚIEI CU HIV ÎN POPULAȚIE

Una dintre problemele esențiale ale supravegherii infecției cu HIV constă în aprecierea dimensiunilor și ritmului difuziunii acesteia; preocupările în această direcție au în vedere obținerea datelor cu ajutorul cărora să se poată realiza modele matematice care să permită predicții cu privire la tendințele evoluției infecției în populație. Obținerea acestor informații a devenit un obiectiv fundamental în determinarea măsurilor (pe termen scurt sau pe termen lung) pentru încetinirea ritmului de dezvoltare a epidemiei de SIDA/ /AIDS.

În stabilirea metodologiei aprecierii dimensiunilor și ritmului difuziunii infecției în populație pornim (cel puțin pentru etapa actuală) de la aprecierea făcută la reuniunea organizată de OMS — Biroul European între 16—18 martie 1987 la München (RFG) (1).

„Depistajul de rutină al anticorpilor anti-HIV în ansamblul populației este inutil și puțin realist.“ În același timp, se consideră că pentru atingerea obiectivului sus-menționat trebuie efectuate anchete seroepidemiologice asupra unor *cohorte* din grupele de mare risc ca: homosexuali cu numeroși contacți, heterosexuali care se prezintă la clinicile dermato-venerologice pentru maladii transmise sexual, consumatori de droguri intravenos, prostituate (deopotrivă consumatoare sau neconsumatoare de droguri i.v.) (1).

Studiile transversale, cu toate avantajele principiale, nu sînt actualmente realizabile, datorită slabei prevalențe a infecției cu HIV în populație (1). Datele obținute din aceste studii împreună cu cele ce se referă la incidența SIDA/ /AIDS (dacă este posibil și a limfadenopatiei generalizate) pot servi pentru construirea de modele matematice în vederea previziunii tendinței evolutive a epidemiei de SIDA/AIDS (1).

În vederea sprijinirii statelor membre pentru documentarea și organizarea luării de măsuri privind încetinirea ritmului de transmitere a infecției, Organizația Mondială a Sănătății a elaborat recomandări pentru „O metodologie standardizată“ în supravegherea serologică a infecției cu HIV (2), ale cărei obiective au fost formulate astfel:

1. Să asigure o metodologie standardizată pentru „monitorizarea“ infecției cu HIV într-o regiune geografică dată în așa fel încît să se poată obține un flux continuu și consistent de informații.

2. Să contureze o strategie de eșantionaj care să permită evaluarea serologică (a infecției) în populație.

Avantajul metodelor standardizate constă în posibilitatea comparării rezultatelor cu alte rezultate obținute prin aceeași metodă în alte teritorii; de asemenea utilizarea în timp a metodelor standardizate poate să asigure obținerea unor date din ce în ce mai corecte (2).

a) Prevalența infecției cu HIV în populația activă sexual poate fi obținută prin testarea serologică a unor eșantioane reprezentative compuse din gravide, donatorii de sînge (voluntari), personal medical care lucrează în spitale sau policlinici.

b) Pentru a stabili prevalența infecției în grupurile de risc se au în vedere următoarele categorii: solicitanții pentru asistența medicală la serviciile de boli transmise sexual (venerologie), prostituatele, bărbații homo- și bisexuali, consumatorii de droguri i.v., politransfuzanții și cei ce au fost tratați cu preparate de sînge, militarii, cei care fac deplasări frecvente în străinătate (în special în zone cu morbiditate crescută prin SIDA/AIDS), marinarii, și șoferii din serviciile de transporturi internaționale.

Testarea a cîteva sute de seruri, recoltate de la persoane ce fac parte din grupurile menționate, poate asigura informații corespunzătoare asupra distribuției infecției și poate, de asemenea, sugera căile predominante de difuziune a infecției într-un teritoriu dat; grupele de risc pot varia de la un teritoriu la altul.

c) Pentru a supraveghea seroprevalența în teritoriile în care predomină *transmiterea heterosexuală* au fost alese două grupuri din populație care să servească drept „santinele“: *primul grup* cuprinde persoanele care solicită asistență medicală pentru maladii transmise sexual (care fie că sînt supravegheate serologic continuu, fie li se recoltează sînge pentru alte rațiuni).

Al doilea grup este compus din gravide care în general nu sînt considerate cu risc mare, dar sînt supravegheate, inclusiv serologic, pentru diferite alte rațiuni.

Se consideră că aceste două grupuri din populație au o prevalență a infecției cu HIV similară cu populația activă sexual.

Organizația Mondială a Sănătății a elaborat și metodologia care să poată fi utilizată pentru constituirea eșantioanelor reprezentative necesare supravegherii infecției cu HIV prin metoda eșantionului (2).

În condițiile epidemiologice ale infecției cu HIV în țara noastră, aplicarea metodologiei eșantionajului este deopotrivă rațională și eficientă pentru supravegherea difuziunii infecției în populație, ceea ce ne face să o recomandăm în vederea supravegherii epidemiologice și creării modelului matematic propriu (de evoluție a infecției).

Utilizarea acestei metodologii nu poate oferi concluzii aplicabile în cazuri individuale și trebuie de asemenea reconsiderată în funcție de informațiile pe care le oferă și particularitățile de comportament (inclusiv sexual) ale populației, procesul urbanizării, migrația populației în general etc.

Numai în aceste condiții metodologia eșantionajului care asigură suportul responsabilității tehnice este eficientă și mai economică; poate fi aplicată cu succes.

Din informațiile de care dispunem pînă în prezent nici o țară nu a utilizat (ca suport al programelor de supraveghere a infecției cu HIV), testarea

integrală a unui grup din populație sau a populației dintr-o regiune geografică dată. Revizuirea acestei atitudini poate fi impusă (indiferent de costul supravegherii) de evoluția difuziunii infecției în populație într-un teritoriu.

Bibliografie

1. * * * — Le diagnostic et la lutte contre le SIDA: La situation actuelle, Rapport sur une réunion de l'OMS — Bureau Régional de l'Europe, Copenhague, Munich, 16—18 mars, 1987.
2. * * * — Consultation on information support for the AIDS surveillance system. Draft guidelines for a standardized methodology of HIV surveillance, WHO Regional Office for Europe ICP/CDS/032, 15 February 1988.
3. * * * — Public Health Service Guidelines for Counselling and Antibody Testing, Prevent HIV Infection and AIDS, M.M.W R., August 14, 1987, 36, 31.

12. INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV) ÎN ROMÂNIA

România este inclusă în zona geografică a tipului III epidemiologic de transmitere a infecției cu HIV, în care numărul cazurilor de SIDA/AIDS constituit, a celorlalte manifestări clinice și a infecției asimptomatice este redus (tabelul 12.1) și nu permite generalizări epidemiologice.

Tabelul 12.1

Persoanele seropozitive HIV — forme clinice și apartenența la grupele de risc — 1985 — 12.07.1988

Forme clinice	*Nr.*	*Grupa de risc*	*Observații*
SIDA/AIDS	8	1 homosexual	decedat
		1 bisexual	decedat
		6 heterosexuali	3 decedați
ARC	8	2 homosexuali	
		2 hemodializați	
		4 heterosexuali	
Purtători asimptomatici	22	8 hemofilici	
		1 hemodializat	
		1 donator	
		4 contacți sexuali cu bolnavi SIDA/AIDS	
		1 contact sexual cu un student străin anti-HIV pozitiv	
		7 studenți străini	
Total	38		

Datele incluse în tabelul 12.2 au fost obținute prin explorarea serologică a persoanelor asupra cărora se emisese suspiciunea de infecție cu HIV (în baza manifestărilor clinice pe care le prezentau) sau prin explorarea serologică a unor eșantioane din populație.

Supravegherea infecției cu virusul imunodeficienței umane în România se încadrează în prevederile legii sanitare nr. 3/1978 iar metodologia este detaliată în Ordinul Ministrului Sănătății nr. 200/23.06.1987.

Tabelul 12.2

Testarea anticorpilor anti-HIV în diverse grupe din populație*

Grupa testată	*Nr. persoane testate*	*Nr. persoane pozitive*
Donatori (sînge)	996	1
Hemodializați	234	3
Hemofilici	56	8
Homosexuali	124	1
Personal militar	160	0
Studenți străini	6 196	7
Persoane (sănătoase) care părăsesc România	246	0
Bolnavi suspecți și contacți	325	18
Total	8 337	38

* Testele ELISA au fost efectuate în perioada 1985—12.07.1988 cu următoarele truse: ABBOTT, SORIN-BIOMEDICA, ELAVIA, PASTEUR, BEHRING ENZYGNOSP, DU PONT și IMMCOR.

Aceste reglementări, cu totul cuprinzătoare și concordante cu nivelul cunoștințelor actuale în domeniul infecției cu HIV au permis desfășurarea activității de supraveghere.

Așa cum reiese din aceste date, în țara noastră au fost depistate 38 de persoane serologic pozitive (repetat) pentru anticorpi anti-HIV; dintre aceștia, 8 au fost clasificați ca SIDA/AIDS (îndeplinesc rigorile definiției SIDA/AIDS revizuite de CDC și acceptată de OMS), din care 5 au decedat. Opt bolnavi cu diferite manifestări clinice au fost diagnosticați cu ARC; douăzeci și două de persoane seropozitive provin din diferite grupe de risc; 3 bolnavi hemodializați (din 234 testați), 8 hemofilici (din 56 de testați), 4 parteneri sexuali ai cazurilor de SIDA/AIDS; 7 studenți străini (din 6 196 testați).

Prezentarea succintă a bolnavilor cu SIDA/AIDS este redată în tabelul 12.3.

Datele sintetice cu privire la bolnavii ce prezintă ARC indică: 2 bolnavi sînt sub hemodializă de peste 5 ani; 2 sînt homosexuali (dintre care unul partener sexual al unui bolnav cu SIDA/AIDS); 3 bolnavi au avut relații sexuale cu persoane provenind din țări cu morbiditate crescută a infecției cu HIV; 1 bolnavă-contact sexual cu un bolnav diagnosticat cu SIDA/AIDS.

Simptomatologia clinică e dominată de adenopatia generalizată persistentă, febră, scădere ponderală, diaree cronică, micoză faringiană.

Explorările de laborator au arătat: prezența anticorpilor anti-HIV în tehnica ELISA, raportul T_4/T_8 prin tehnica de rozetare normal sau ușor scăzut, hipergamaglobulinemie.

Purtători simptomatici — 22: 1 bolnav hemodializat; 8 hemofilici; 7 studenți străini (toți din Africa); 4 contacți ai cazurilor de SIDA/AIDS; 1 contact sexual cu un student străin anti-HIV pozitiv; 1 donator de sînge (pozitiv

Nr. caz / *Virstă, sex* / *Parametri*	1.	2.	3.	4.
	42 ani *M*	*54 ani* *M*	*53 ani* *M*	*27 ani* *M*
Antecedente patologice	Sifilis	Sifilis	Hepatită virală acută	Infecţii gonococice repetate; hepatită virală acută; tbc ganglionar (?)
Apartenenţa la grupa de risc	Homosexual	Bisexual	Relaţii heterosexuale cu prostituate din Africa	Numeroase relaţii de tip heterosexual
Debut simptomatic	2 ani	2 ani	3 ani	2 ani
Simptomatologie clinică	Febră, adenopatie, scădere ponderală, diaree	Febră, astenie fizică, scădere ponderală	Adenopatie, febră, prurit, scădere ponderală	Febră, scădere ponderală, stomatită micotică, adenopatie
Manifestare clinică majoră	Sarcom Kaposi cu determinări multiple (cutanate, mucoase, pulmonare)	Septicemie cu *Salmonella* şi *E. coli* cu determinări multiple	Infecţie cronică cu virus herpes	Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*
Explorări de laborator	Anti-HIV pozitiv (ELISA) şi confirmat prin Western Blot T_4/T_8 = 0,03 (ac. monoclonali) β_2 microglobulina ↑ Hipergamaglobulinemie IDR la PPD şi Candidină = negativ	Anti-HIV pozitiv (ELISA); T_4/T_8 — 0,4 (rozete) β_2 microglobulina ↑ Hipergamaglobulinemie IDR la PPD şi Candidină = negativ	Anti-HIV pozitiv (ELISA); T_4/T_8 — 0,5 (rozete) β_2 microglobulina ↑ Hipergamaglobulinemie IDR la PPD şi Candidină = negativ	Anti-HIV pozitiv (ELISA); T_4/T_8 — 1,6 (rozete) β_2 microglobuline ↑ IDR la PPD şi Candidină = negativ
Evoluţie	Decedat	Decedat	În observaţie	Decedat
Examen anatomopatologic	Sarcomatoză Kaposi cu determinări multiple	Septicemie cu *Salmonella* şi *E. coli* cu determinări multiple	—	Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*

5.	6.	7.	8.
24 ani *F*	*26 ani* *F*	*52 ani* *M*	*53 ani* *M*
—	Hepatită virală acută	Tbc pulmonar; malarie	Purpură trombocitopenică; malarie
Soţia unui bolnav cu ARC	Numeroase contacte sexuale	Relaţii sexuale cu persoane din Africa	Relaţii sexuale cu persoane din Africa
2 ani	6 luni	?	6 luni
Febră, adenopatie, scădere ponderală, piodermită, micoză orofaringiană, onicomicoză	Diaree cronică, emaciere, stomatită micotică, bronhopneumonie	Pareză facială, hemiplegie, bronhopneumonie	Febră, scădere ponderală, hepato-splenomegalie, sinuzită cronică, cefalee, pareză facială
Limfom nehodgkinian	Sindrom de „devastare HIV“	Meningoencefalită fungică	Meningoencefalită cu *Cryptococcus*
Anti-HIV pozitiv (ELISA); $T_4/T = 1$ (rozete); Hipergamaglobulinemie ↑ IDR la PPD şi Candidină = negativ	Anti-HIV pozitiv (ELISA); $T_4/T = 0,53$ (rozete) Hipergamaglobulinemie ↑ IDR la PPD şi Candidină = negativ	Anti-HIV pozitiv (ser şi lcr) Hipergamaglobulinemie ↑	Anti-HIV pozitiv $T_4/T_8 = 0,95$ (rozete) Hipergamaglobulinemie ↑ IDR la PPD şi Candidină = negativ
În observaţie (agravat)	În observaţie (agravat)	Decedat	Decedat
—	—	Meningoencefalită fungică (fungi în curs de identificare)	Meningoencefalită cu *Cryptococcus*

inconstant); între donatorii de sînge pozitivitatea, chiar inconstantă (cazul nostru) este suficientă pentru excluderea dintre donatori.

Cei 8 bolnavi hemofilici şi bolnavul hemodializat necesită reverificări întrucît în pozitivarea serologică la acest tip de bolnavi intervin şi alţi factori.

*

În conformitate cu Ordinul 200/1987 al Ministerului Sănătăţii şi a Instrucţiunilor de aplicare responsabilitatea emiterii suspiciunii de infecţie cu HIV revine tuturor medicilor; menţinerea suspiciunii, examenul clinic şi de laborator nespecific, secţiilor şi clinicilor de boli infecţioase teritoriale, iar Clinicii de Boli Infecţioase şi Tropicale din Spitalul „Dr. Victor Babeş" testarea serologică, diagnosticul final şi informarea Inspectoratului Sanitar de Stat Central (pe baza documentaţiei: foaia de observaţie şi formularele întocmite după modelul alăturat).

Ancheta epidemiologică revine Centrelor Sanitaro-Antiepidemice sub controlul tehnic al Secţiilor de Epidemiologie (Centrul de Igienă teritorial).

Tratamentul bolnavilor cu SIDA/AIDS şi ARC şi supravegherea celor seropozitivi se asigură de Clinicile de boli infecţioase conform teritorializării.

Studiile de seroprevalenţă şi incidenţă a infecţiei în populaţie se organizează de către Ministerul Sănătăţii.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Inspectoratul Sanitar de Stat Central

INSTRUCȚIUNI
privind măsurile de prevenire și combatere ale infecției cu HIV

I. Definiție și importanță

SIDA/AIDS este un sindrom infecțios provocat de virusul imunodeficienței umane (HIV); depresia imună indusă de infecția cu HIV favorizează dezvoltarea infecțiilor oportuniste (virale, bacteriene, parazitare și fungice) și a tumorilor.

O categorie de o importanță epidemiologică deosebită este reprezentată de purtătorii (aparent) sănătoși, care nu prezintă nici un simptom clinic, timp de luni sau chiar ani, dar care sînt infectați cu HIV și în această lungă perioadă asimptomatică pot transmite infecția la alte persoane.

Principalele căi de transmitere a infecției cu HIV sînt:

— contactul sexual (homosexual, bisexual, heterosexual) cu o persoană infectată;

— transfuziile de sînge și produse de sînge, transplantele și grefele de organe de la persoane infectate, instrumentarul medical incorect dezinfectat și sterilizat;

— transmiterea de la mamă la copil, înainte, în cursul sau după naștere.

II. Măsuri de prevenire

II.1. *Supravegherea epidemiologică*

II.1.1. În cadrul supravegherii epidemiologice trebuie cuprinse grupele *cu risc crescut* de a se infecta și de a transmite infecția:

a) contacții sexuali ai cazurilor de SIDA/AIDS și ai celor HIV pozitivi asimptomatici identificați prin anchetă epidemiologică;

b) persoanele cu comportament sexual modificat: prostituate, homosexuali;

c) persoanele ce suferă de boli transmise sexual, aflate în evidența spitalelor și secțiilor dermato-venerologice;

d) persoanele revenite din călătorii în țări cu risc de infecție crescut (stabilite de Ministerul Sănătății);

e) hemofilicii, politransfuzații, hemodializații:

II.1.2. *Modul de efectuare a supravegherii epidemiologice:*

— Efectuarea anchetelor epidemiologice în infecțiile cu HIV revine Centrelor Sanitare-Antiepidemice și Centrului Dermato-Venerologic.

Anchetele epidemiologice vor fi întocmite sub îndrumarea și controlul tehnic al Institutelor (Centrului) de Igienă și Sănătate Publică teritoriale, care au responsabilitatea tehnică pentru măsurile ce trebuie să fie instituite.

Stabilirea contacților sexuali prin anchete epidemiologice și identificarea grupelor de risc (de la punctele b și c) se efectuează de către Centrul Dermato-Venerologic (respectiv Clinicile de dermato-venerologie) după metodologia supravegherii bolilor transmise pe cale sexuală, conform Ordinului Ministerului Sănătății nr.132/31. III.1979.

— În cazul în care medicul dermato-venerolog exclude transmisia sexuală sau suspectează posibilitatea existenței unei alte căi de transmisie (transmitere prin sînge, îmbolnăvire profesională etc.), ancheta epidemiologică se efectuează de către CSA județene și a municipiului București.

— Supravegherea sero-epidemiologică a hemofilicilor, politransfuzaților și hemodializaților se face de către Centrul de Hematologie.

— Luarea în evidență a hemofilicilor, politransfuzaților și a hemodializaților (punctul e) depistați cu infecție HIV se face de către Centrul Sanitaro-Antiepidemic pe baza comunicării acestora de către unitățile sanitare ce îi au în supraveghere.

— Alcătuirea, de către Centrul Sanitaro-Antiepidemic, a evidenței tuturor cazurilor de infectați cu HIV din teritoriul respectiv și a persoanelor cu risc de infectare și transmitere a infecției.

— Supravegherea epidemiologică a contacților sexuali ai cazurilor de SIDA/AIDS se face prin investigarea clinică și serologică a acestora.

— Supravegherea epidemiologică a celorlalte grupe de risc se face prin examene serologice pe eșantioane stabilite conform indicațiilor și la datele anunțate de Ministerul Sănătății.

II.1.3. *Testarea clinico-epidemiologică și serologică:*

— Donatorii de sînge;

— Gravidele, la luarea în evidență;

— Tinerii, înainte de căsătorie, în cadrul examenului medical prenupțial

— Organizarea investigației serologice a persoanelor din aceste categorii se va face odată cu realizarea bazei materiale necesare și va începe la data ce se va anunța de către Ministerul Sănătății.

— Este *obligatorie* însă examinarea clinică (pentru depistarea precoce a oricărui semn de boală) și epidemologică (contacți sexuali ai persoanelor infectate, transfuzați, persoane venite din țări contaminate, alte grupe de risc etc.). În caz de suspiciune clinico-epidemiologică se vor lua măsurile de la cap. V.

II.2. *Educația sanitară*

a) Educația sanitară generală a populației:

— Direcțiile Sanitare Județene vor efectua, pe baza materialelor metodologice elaborate de Institutul de Igienă și Sănătate Publică București, edu-

cația sanitară a populației privind infecția cu HIV precum și modalitățile de transmitere și prevenire a acestei infecții.

b) Educația sanitară în licee și instituții de tineret:

— Cuprinderea în programul de învățămînt a educației privind bolile cu transmitere sexuală, incluzîndu-se în planul tematic cunoștințe privind modul de transmitere și profilaxia infecției cu HIV.

II.3. *Măsuri de prevenire a transmiterii infecției în unitățile sanitare și a contaminării profesionale*

II.3.1. *Măsuri de limitare a transmiterii infecției cu HIV în unitățile sanitare:*

— Instruirea periodică a întregii rețele medicale asupra modalității de transmitere a infecției cu HIV pentru a preîntîmpina măsuri exagerate sau refuzul de asistență.

— CSA comunică persoanele cu diagnostic de infecție cu HIV unităților medicale din teritoriul respectiv pentru a lua prin actul medical măsuri de limitare a transmiterii infecției (comunicarea gravidelor infectate cu HIV la maternități, a copiilor născuți din mame infectate la unitățile de copii etc.).

II.3.2. *Măsuri de prevenire a contaminării profesionale:*

— Purtarea obligatorie a mănușilor de cauciuc de către personalul sanitar care vine în contact cu sîngele, secrețiile sau excrețiile bolnavilor cu SIDA; spălarea mîinilor este obligatorie după asemenea contacte.

— Informarea obligatorie a medicului-șef de secție despre orice accident ce ar putea duce la contaminarea personalului; acesta va decide asupra măsurilor care trebuie luate.

— Femeile gravide (personal sanitar) nu vor fi admise la acordarea asistenței medicale bolnavilor sau suspecților de SIDA.

— Se recomandă spălarea temeinică pe mîini și dezinfecția cu alcool (25-50%) la părăsirea camerelor în care se găsesc bolnavi de SIDA.

— Materialele, aparatura și instrumentele utilizate pentru îngrijirea bolnavilor infectați cu HIV vor fi sterilizate sau dezinfectate (după caz) imediat după utilizare.

— Se recomandă folosirea seringilor de utilizare unică.

— Lenjeria se va pune în saci impermeabili și va fi decontaminată în soluție de var cloros sau cloramină 0,5-1%.

— Suprafețele contaminate cu sînge sau alte lichide biologice vor fi dezinfectate cu soluție de var cloros sau cloramină 2-4%.

— Se recomandă atenție sporită la operația de presterilizare (curățirea și spălarea instrumentarului utilizat) la bolnavii infectați cu HIV.

— În caz de deces nu se impun alte măsuri speciale în afara celor care se aplică în cazul hepatitelor virale.

În cadrul laboratoarelor din unitățile sanitare se impun:

— Purtarea mănușilor la manipularea materialelor cu potențial-infecțios.

— Decontaminarea meselor de lucru cu soluție de cloramină 2-4% după orice contaminare ca și la sfîrșitul fiecărei ședințe de lucru; instrumentarul de laborator va fi autoclavat înainte de utilizare.

— La terminarea lucrului se va scoate echipamentul de protecție și se va proceda la spălarea temeinică a mîinilor și dezinfectarea lor cu alcool 25-50%.

— Personalul va fi periodic instruit pentru aplicarea riguroasă a măsurilor de profilaxie a infecției cu HIV.

III. Măsuri de combatere

III.1. *Măsuri privind persoanele infectate cu HIV (bolnavi):*

— Infecția cu HIV este de declarare obligatorie, conform Ordinului Ministerului Sănătății nr. 123/31.03.1979 și Ordinului Ministerului Sănătății nr. 200/22.06.1987.

— Bolnavii (SIDA constituit, ARC și suspecții) vor fi orientați pentru internare în clinicile de boli infecțioase din țară conform teritorializării. Pentru confirmarea serologică, serurile recoltate de la acești bolnavi vor fi trimise la Laboratorul de serologie al Clinicii de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș", București.

— Confirmarea finală (în cazurile de SIDA constituit, ARC și alte manifestări clinice) revine Clinicii de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" din București. După confirmare, bolnavul va fi dirijat pentru tratament în funcție de simptomatologia dominantă în clinicile de specialitate (neurologie, dermatologie, pediatrie) sau va rămîne în clinica de boli infecțioase.

— Spitalizarea persoanelor infectate cu HIV pe perioada indicată de organele sanitare la clinica respectivă (dermato-venerologie, neurologie etc.) precum și prezentarea la examenele de laborator este obligatorie conform prevederilor din Legea nr. 3/1978.

Raportarea cazurilor de SIDA (sau a altor date privind infecția cu HIV) la Organizația Mondială a Sănătății se va efectua de către Ministerul Sănătății — Inspectoratul Sanitar de Stat Central.

— Pe perioada spitalizării, izolarea bolnavilor de SIDA nu este obligatorie dar este preferabil ca acești bolnavi să fie cazați în camere cu grup sanitar propriu și protejați împotriva contractării de infecții oportuniste.

— Evidența cazurilor confirmate se ține de către Centrele sanitaro-antiepidemice județene și cel al Municipiului București iar pe cele cu transmitere sexuală și de către Centrul Dermato-venerologic al Ministerului Sănătății.

— Femeia gravidă cu infecție cu HIV va fi informată asupra riscului transmiterii infecției la copil și a posibilității de a solicita întreruperea sarcinii, conform Instrucțiunilor nr. 27 din 17.I.1974, cap. 1, paragraf 8.

— Femeia gravidă cu infecție cu HIV va naște, la maternitatea de care aparține, în sectorul septic, luîndu-se toate măsurile de dezinfecție ulterioară a sălii de naștere și a mobilierului, precum și de sterilizare corectă a instrumentarului folosit, repectîndu-se toate măsurile de protecție a muncii la personalul sanitar implicat cît și de protecție a bolnavului imunodepresat față de infecțiile intraspitalicești. Pe perioada internării în maternități după naștere, lăuza infectată cu HIV va beneficia de toate îngrijirile necesare (toaletă zilnică, tratament) în sala de tratamente septică, fiind programată ultima. După tratament se iau toate măsurile de dezinfecție amintite mai sus.

— Bolnavul chirurgical infectat cu HIV va fi operat în serviciile de chirurgie, folosindu-se sala de operație septică, bolnavul fiind programat la

sfîrşitul zilei de lucru, acordîndu-se o atenţie deosebită dezinfecţiei sălii de operaţie, precum şi sterilizării instrumentarului. În cazurile cu caracter de urgenţă se va asigura dezinfecţia riguroasă a sălii de operaţie după utilizare.

— Bolnavul infectat cu HIV care necesită tratament stomatologic va beneficia de tratamentul necesar în cabinetul stomatologic de care aparţine teritorial, luîndu-se măsurile de dezinfecţie şi sterilizare a instrumentarului necesar şi mai ales de protecţie a personalului medical implicat (amintim sensibilitatea mare a HIV la alcool şi la ceilalţi dezinfectanţi obişnuiţi).

— Copilul bolnav care este infectat cu HIV va fi internat în spitalul de pediatrie sau boli infecţioase, în funcţie de gravitatea bolii pe care o poartă. El va fi izolat de ceilalţi, iar la eliberare va fi comunicat medicului de dispensar al colectivităţii sau teritoriului de care aparţine.

— Bolnavii se declară la Centrul Sanitaro-Antiepidemic teritorial care anunţă medicul dermato-venerolog pentru efectuarea anchetei epidemiologice şi informează Ministerul Sănătăţii şi institutele (centrele) de igienă şi sănătate publică teritoriale.

— La eliberarea din spital, bolnavul este instruit asupra comportamentului sexual şi măsurilor pe care va trebui să le ia în viitor pentru a nu transmite infecţia (se va indica limitarea numărului de parteneri şi folosirea obligatorie a prezervativului), recomandîndu-i-se să se autodeclare ca infectat cu HIV, ori de cîte ori solicită asistenţă medicală, în orice unitate sanitară. De asemenea, bolnavul va semna o declaraţie de luare la cunoştinţă a responsabilităţilor ce-i revin în cadrul prevederilor legale, în cazul transmiterii conştiente a infecţiei cu HIV (anexele nr. 1 şi 2).

III.2. *Măsuri privind suspecţii:*

— Se consideră suspectă orice persoană care la un examen medical prezintă semne de imunodeficienţă, în lipsa altor cauze ce ar putea induce această stare (vîrsta, alte boli ce induc stări imunodepresive, tratamente prelungite cu imunodeprimante etc.).

— Suspectul este supus testării serologice pentru anticorpi HIV şi examenelor imunologice în vederea confirmării (sau infirmării) infecţiei, la clinica de boli infecţioase teritorială (serul este trimis pentru testare la Clinica de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. V. Babeş", Bucureşti). Pînă la infirmare, suspectul este considerat infectat, luîndu-se aceleaşi măsuri ca pentru persoanele confirmate (inclusiv declararea la CSA).

— În caz de confirmare se instituie toate măsurile prevăzute pentru bolnavi sau purtători sănătoşi.

III.3. *Măsuri privind contacţii:*

— Se consideră contact orice persoană care a avut unul sau mai multe contacte sexuale cu o persoană infectată cu HIV. Contacţii pot fi ocazionali sau de durată.

— Supravegherea contacţilor constă în control zilnic şi de laborator.

— Medicul dermato-venerolog efectuează anamneza epidemiologică şi examenul clinic complet al contactului; în caz de suspiciune trimite contactul la secţia de boli infecţioase teritorială. La contacţii care nu prezintă nici un semn de boală, se recoltează sînge de către cabinetele dermato-venerologice şi se trimite la Centrul Dermato-Venerologic al Ministerului Sănătăţii, care este desemnat să efectueze examenele serologice la contacţii stabiliţi prin ancheta epidemiologică.

— În cazul unui rezultat negativ, contactul este solicitat la un al doilea control clinic şi de laborator la 6 luni şi, în funcţie de rezultat, este infirmat sau confirmat cu infecţie cu HIV.

— Se efectuează educaţie sanitară fiecărui contact în parte, atrăgîndu-i-se atenţia asupra riscului potenţial pe care îl poate prezenta, obligaţiile ce revin în limitarea transmiterii infecţiei (utilizarea prezervativului, autodeclararea cu ocazia internării în unităţi sanitare). De asemenea, se va insista în cadrul educaţiei sanitare asupra riscului de infecţie al produsului de concepţie în cazul contacţilor permanenţi din cadrul familiilor.

— Cabinetele dermato-venerologice ţin evidenţa contacţilor pînă la infirmarea sau confirmarea lor. În cazul confirmării, contactul trece în evidenţele celor infectaţi cu HIV.

III.4. *Măsuri privind persoanele seropozitive HIV asimptomatice (purtători):*

— Seropozitivii care nu prezintă simptomatologie clinică în cadrul infecţiei cu HIV, dar la examenul serologic pentru anticorpi anti-HIV au fost pozitivi cu cel puţin două truse pentru determinări anti-HIV diferite se consideră purtători.

— Persoanele seropozitive HIV depistate de laboratorul Centrului Dermato-Venerologic Bucureşti şi de Laboratorul Clinicii de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. V. Babeş“ sau de alte laboratoare vor fi anunţate în mod obligatoriu la CSA teritoriale, care le vor lua în evidenţă şi le vor comunica la centrele de recoltare şi conservare a sîngelui şi vor urmări excluderea lor de la donare de sînge.

— Seropozitivii HIV sînt instruiţi la cabinetele dermato-venerologice asupra pericolului pe care îl prezintă ca sursă de infecţie pentru contacţii lor sexuali, cît şi pentru ceilalţi bolnavi, recomandîndu-li-se să se autodeclare în cazul în care solicită asistenţă medicală. Li se vor indica măsurile pe care trebuie să le ia în viitor pentru a nu transmite infecţia. De asemenea, vor semna o declaraţie de luare la cunoştinţă a responsabilităţilor ce le revin în cadrul prevederilor legale, în cazul transmiterii conştiente a infecţiei cu HIV (anexa 1).

IV. *Atribuţiile unităţilor sanitare în prevenirea şi combaterea infecţiei cu HIV:*

IV.1. *Institutele (Centrul) de Igienă şi Sănătate Publică:*

— Acordă asistenţă de specialitate la solicitarea direcţiilor sanitare judeţene din teritoriul arondat, la întocmirea planurilor de activitate privind prevenirea şi combaterea infecţiei cu HIV.

— Îndrumă, controlează şi răspund de aplicarea măsurilor de supraveghere epidemiologică a cazurilor de infecţie cu HIV (în teritoriul arondat).

— Îndrumă şi controlează din punct de vedere tehnic anchetele epidemiologice, fiind răspunzătoare de corectitudinea măsurilor luate.

IV.2. *Centrul Dermato-Venerologic al Ministerului Sănătăţii împreună cu clinicile de boli dermato-venerologice din ţară:*

— Întocmesc şi răspund împreună cu laboratoarele de epidemiologice din Institutele (Centrul) de Igienă din CSA judeţene şi CSAMB de anchetele epidemiologice la persoanele infectate cu HIV.

— Supraveghează persoanele seropozitive şi contacţii şi orientează bolnavii şi suspecţii pentru internare în clinicile de boli infecţioase din ţară.

— Organizează investigarea serologică (pentru decelarea anticorpilor anti-HIV) a suspecţilor şi a contacţilor cu un caz de infecţie cu HIV.

— Țin evidența și comunică imediat la Centrul Sanitaro-Antiepidemic teritorial fiecare caz de infecție cu HIV (bolnav confirmat, seropozitivii HIV asimptomatici).

IV.3. *Clinicile de boli infecțioase*

— Supraveghează în teritoriul arondat. activitatea spitalelor (secțiilor) cu boli infecțioase, în domeniul infecției cu HIV.

— Internează cazurile cu SIDA constituit și suspecții și asigură tratamentul cazurilor de infecție cu HIV ce prezintă simptomatologie clinică (ARC și SIDA).

— Trimit serurile recoltate de la bolnavi și suspecți la laboratorul de serologie al Clinicii de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș", București.

— Confirmarea diagnosticului final în cazurile de SIDA constituit revine Clinicii de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș", București pe baza documentației trimise de Clinicile de Boli Infecțioase din țară; acesta informează Inspectoratul Sanitar de Stat Central din Ministerul Sănătății asupra cazurilor confirmate.

— Asigură supravegherea clinico-epidemiologică și serologică a bolnavilor după externare.

IV.4. *Clinicile de boli infecțioase*

— Supraveghează, în teritoriul arondat, activitatea spitalelor (secțiilor) de boli infecțioase, în domeniul infecției cu HIV.

— Internează, explorează (inclusiv imunologic) și asigură tratamentul cazurilor de infecție cu HIV ce prezintă simptomatologie clinică (ARC și SIDA).

— Trimite serurile recoltate de la bolnavi și suspecți la laboratorul de serologie al Clinicii de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș", București.

— Asigură supravegherea clinico-epidemiologică și serologică a bolnavilor după externare (testarea serologică se efectuează la Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș", București).

— Confirmarea diagnosticului final în cazurile de SIDA constituit revine Clinicii de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș", București, pe baza documentației transmise de Clinicile de boli infecțioase din țară; aceasta informează Inspectoratul Sanitar de Stat Central din Ministerul Sănătății asupra cazurilor confirmate.

IV.5. *Centrul de Hematologie București și Centrele de recoltare și observare a sîngelui.*

— Efectuează triajul clinico-epidemiologic al donatorilor de sînge și, pe baza informațiilor de la Centrul dermato-venerologic al Ministerului Sănătății, de la clinicile de boli dermato-venerologice și de la Centrul Sănitaro-Antiepidemic teritorial, vor ține evidența bolnavilor, suspecților și contacților de infecție cu HIV și vor lua măsuri pentru eliminarea lor de la donare.

— Odată cu realizarea bazei materiale pentru organizarea și funcționarea unui laborator de serologie pentru HIV, în cadrul Centrului de Hematologie București, va începe și testarea serologică a donatorilor de sînge, hemofilicilor, politransfuzaților și hemodializaților.

— Participă la efectuarea anchetelor epidemiologice ale cazurilor de infecție cu HIV post-transfuzionale.

IV.6. *Direcțiile Sanitare Județene și a Municipiului București*

— Asigură dotarea unităților sanitare de pe teritoriu cu aparatură și instrumentarul necesar sterilizării; asigură controlul sterilizării, precum și condițiile

efectuării centralizate a acesteia în spitale, policlinici, centre stomatologice şi dispensare comasate şi dezinfecţia prin fierbere în celelalte unităţi.

— Asigură instruirea personalului medical în problemele de prevenire şi combatere a infecţiei cu HIV, precum şi de protecţie a muncii.

— Efectuează instruirea personalului sanitar, în ceea ce priveşte păstrarea secretului profesional şi responsabilităţile legal în caz de divulgare a acestuia (anexa 2).

— Asigură prin unităţile sanitare şi în colaborare cu unităţile de orice profil şi cu organizaţiile de masă desfăşurarea organizată şi sistematică a educaţiei sanitare a populaţiei după metodologia elaborată de Institutul de Igienă şi Sănătate Publică Bucureşti.

IV.7. *Centrele Sanitaro-Antiepidemice şi Laboratoarele de Epidemiologie teritoriale:*

— Participă la efectuarea anchetelor epidemiologice la cazurile cu infecţie cu HIV (purtători asimptomatici şi bolnavi cu simptome clinice ARC şi SIDA), cu cale de transmitere alta decît cea sexuală (transmitere prin transfuzii, instrumente etc.).

— Ţine evidenţa hemofilicilor, politransfuzaţilor şi hemodializaţilor pe baza comunicării acestora de către unităţile sanitare.

— Comunică Ministerului Sănătăţii — Inspectoratul Sanitar de Stat Central şi Institutelor (Centrului) de Igienă şi Sănătate Publică teritoriale toate cazurile de infecţie cu HIV depistate în teritoriul respectiv.

— Comunică medicului dermato-venerolog bolnavii şi suspecţii de infecţie cu HIV pentru efectuarea anchetelor epidemiologice.

— Comunică la centrele de recoltare şi conservare a sîngelui persoanele infectate, suspecţii şi contacţii şi verifică excluderea acestora de la donare.

— Comunică persoanele cu diagnostic de infecţie cu HIV unităţilor medicale din teritoriul respectiv pentru a lua prin actul medical măsuri de limitare a transmiterii infecţiei (comunică gravidele infectate cu HIV la maternităţi, a copiilor născuţi din mame infectate la unităţile de copii etc.) şi controlează aplicarea în aceste unităţi a tuturor măsurilor de prevenire a transmiterii infecţiei cu HIV la ceilalţi pacienţi şi la personalul medical.

— Controlează evidenţa şi măsurile de prevenire a transmiterii infecţiei în unităţile de copii (leagăne, creşe), sterilizarea instrumentarului în aceste unităţi, precum şi măsurile de prevenire în cazul aplicării de tratamente parenterale sau investigaţii de laborator copiilor infectaţi în aceste colectivităţi.

IV.8. *Spitale judeţene, municipale, orăşeneşti şi comunale:*

— Orice spital este obligat să asigure internarea bolnavilor cu infecţie cu HIV dacă este necesar, luînd însă toate măsurile de evitare a transmiterii nfecţiei la alţi bolnavi şi la personalul sanitar, cît şi de protejare a bolnavului imunodepresat împotriva infecţiilor intraspitaliceşti.

— În orice spital vor fi aplicate cu stricteţe măsurile de prevenire a contaminării profesionale din prezentele instrucţiuni.

— Maternităţile au obligaţia de a asista femeile gravide cu infecţie cu HIV luînd toate măsurile de dezinfecţie interioară, precum şi de curăţire şi sterilizare corectă a instrumentarului folosit, respectîndu-se toate măsurile de protecţie a muncii la personalul sanitar implicat.

— Pe perioada internării în maternităţi, după naştere, lăuza infectată cu HIV va beneficia de toate îngrijirile necesare (toaletă zilnică, tratament)

în sala de tratamente septică, fiind programată ultima. După tratament se iau toate măsurile de dezinfecţie amintite mai sus.

— Secţiile de chirurgie au obligaţia de a interna orice bolnav cu infecţie cu HIV, dacă necesită intervenţia chirurgicală, folosindu-se sala de operaţie septică, bolnavul fiind programat la sfîrşitul zilei de lucru, acordîndu-se o atenţie deosebită dezinfecţiei sălii de operaţie precum şi a sterilizării instrumentarului. În cazurile cu caracter de urgenţă se va aplica o dezinfecţie riguroasă după utilizare.

— În secţiile de pediatrie se vor interna obligatoriu şi copiii cu infecţie HIV dacă este necesar şi se vor lua toate măsurile de prevenire a transmiterii infecţiei, atît în ceea ce priveşte sterilizarea instrumentarului, cît şi a manipulării diferitelor produse biologice. Copilul bolnav infectat cu HIV va fi izolat de ceilalţi copii, iar la eliberare va fi comunicat medicului de dispensar al colectivităţii sau teritoriului de care aparţine.

— Pe foile de observaţie a bolnavilor infectaţi cu HIV precum şi pe biletele de ieşire în spital se va înscrie „Infecţie cu HIV".

— Bolnavii depistaţi cu suspiciune de infecţie cu HIV vor fi comunicaţi Centrului Sanitaro-Antiepidemic teritorial. Spitalele (secţiile de boli infecţioase) au în plus următoarele atribuţii:

— Selecţionează cazurile de suspiciune clinică şi le trimite la clinica de boli infecţioase din centrul universitar la care judeţul este arondat.

— Anunţă toate cazurile de suspiciune clinică la centrul sanitaro-antiepidemic teritorial.

— Aduce la cunoştinţă bolnavului înscris, sub semnătură de luare la cunoştinţă, obligaţia acestuia de a lua toate măsurile de prevenire a transmiterii infecţiei şi responsabilitatea legală conform codului penal art. 196 (a se vedea anexa 2).

IV.9. *Policlinicile:*

— Asigură condiţii de igienă în unităţile subordonate precum şi sterilizarea centralizată şi sterilizarea instrumentarului şi aparaturii ce nu intră în sistemul centralizat şi dezinfecţia prin fierbere acolo unde nu sînt posibilităţi de sterilizare.

— Asigură instructajul periodic al personalului privind măsurile de prevenire şi transmitere a infecţiei cu HIV la ceilalţi pacienţi şi la personalul medical, menţionîndu-se obligativitatea păstrării secretului profesional şi responsabilităţile legale în caz de divulgare al acestuia (vezi cap. 5 aliniat 3).

— Înscriu pe fişele bolnavilor în evidenţă comunicaţi de CSA ca fiind infectaţi cu HIV: „infectat cu HIV" şi înscriu acelaşi lucru *obligatoriu pe biletele de trimitere* în orice altă unitate sanitară.

— Examinează cu atenţie toate cazurile cu suspiciune de HIV trimise de dispensarele medicale şi în cazul menţinerii suspiciunii dirijează bolnavul la secţia de boli infecţioase teritorială.

— Efectuează acţiuni privind educaţia sanitară a populaţiei privind modul de transmitere al infecţiei cu HIV, precum şi mijloacele de prevenire a transmiterii infecţiei.

IV.10. *Cabinete de dermato-venerologie:*

— Asigură supravegherea epidemiologică a persoanelor seropozitive HIV şi a contacţilor cu un caz de infecţie HIV precum şi a persoanelor cu risc crescut de contaminare cu HIV, cum ar fi:

— homosexualii depistați cu boli transmisibile pe cale sexuală;
— persoanele-surse polivalente de boli transmisibile pe cale sexuală și cele care practică vagabondaj sexual.

— Asigură respectarea strictă a prevederilor ordinului Ministerului Sănătății nr. 132/1979 privind efectuarea anchetei epidemiologice și aplicarea altor măsuri de combatere a bolilor transmisibile pe cale sexuală.

— Asigură păstrarea în evidența birourilor epidemiologice dermato-venerologice a fișelor de anchetă epidemiologică a bolnavilor depistați cu boli transmisibile pe cale sexuală, indiferent de sex și comportare sexuală.

— Asigură cuprinderea în cadrul educației sanitare antiveneriene a problemei SIDA incluzîndu-se în planul tematic cunoștințe privind modul de transmitere și manifestările clinice ale sindromului, evoluția și complicațiile, cunoașterea și folosirea mijloacelor profilactice, necesitatea desfășurării unei vieți sexuale normale, evitarea contactelor sexuale întîmplătoare și a schimbării frecvente a partenerei sau partenerului, declararea surselor de infecții și a contacților sexuali.

— Urmărirea în cadrul examenului dermatologic a semnelor clinice revelatoare de SIDA la bolnavii cu dermatoze, care se asociază frecvent cu infecția cu HIV; boala Kaposi, infecții virale cutanate recidivante, candidoze ireductibile, alte dermatoze evoluînd pe un teren imunodeficient.

IV.11. *Cabinetele de stomatologie:*

— Țin pe baza comunicării CSA teritorial evidența persoanelor infectate cu HIV și iau toate măsurile, cu ocazia tratamentului acestor bolnavi, de evitare a transmiterii infecției la personal și la ceilalți pacienți.

IV.12. *Dispensarele medicale:*

— Asigură efectuarea sterilizării riguroase a instrumentarului medical în toate unitățile sanitare din teritoriu (cabinete, puncte sanitare și de laborator, creșe, leagăne de copii, cabinete stomatologice), precum și a instrumentarului din trusele de urgență sau a celui folosit la practicarea tratamentului la domiciliu.

— Dispensarele medicale înscriu pe fișele bolnavilor pentru cei comunicați de CSA de a fi infectați cu HIV: „infectat cu HIV" și menționează aceasta pe biletul de trimitere în orice unitate sanitară sau pentru recoltarea de analize. Același lucru se va înscrie pe fișele copiilor ce intră în colectivități de copii.

— Asigură activitatea de educație sanitară a populației informînd despre modul de transmitere a acestei boli și măsurile care trebuie respectate pentru prevenirea transmiterii acestei infecții.

V. Sarcini pentru personalul medico-sanitar și obligativitatea păstrării secretului profesional

— Medicii angajați în orice unitate sanitară pot emite în raport cu situația clinică, observată la o anumită persoană, cu justificările tehnice corespunzătoare, suspiciunea de infecție cu HIV, dispunînd internarea cazului depistat la spitalul județean municipal secția de boli infecțioase, în vederea confirmării.

— Medicii angajaţi în unităţile sanitare au obligaţia de a acorda asistenţă medicală şi de a interna pacienţii suspecţi sau confirmaţi cu infecţie HIV dacă starea clinică o impune (menţionăm în mod special urgenţele).

— Personalul medical are obligativitatea de a păstra secretul profesional în legătură cu persoanele infectate cu HIV şi poartă responsabilitatea legală în caz de divulgare a lui, conform articolului 78 din legea 3/1978 şi a articolului 196 din codul penal (vezi anexa 2).

— Este interzis a se înscrie în certificatul medical diagnosticul de SIDA sau de infecţie cu HIV. Se va înscrie boala asociată în cadrul sindromului de imunodeficienţă (ex.: sarcom Kaposi, pneumonie cu *Pneumocystis carinii* etc.).

DECLARAȚIE

Subsemnatul ..... născut la data de .....
în localitatea ..... domiciliat în .....
de cetățenie ..... B.I. seria ..... nr. ..... pașaport .....
locul de muncă ..... declar că mi-a fost adus la cunoș-
tință diagnosticul de: ..... și modalitățile prin
care pot transmite această infecție. În consecință mă oblig a respecta urmă-
toarele:

— să aduc la cunoștință partenerului sexual diagnosticul care mi-a fost stabilit și să folosesc măsurile de protecție care mi-au fost indicate;

— să nu donez sînge;

— să aduc la cunoștința medicului curant diagnosticul stabilit;

— să mă prezint la unitatea sanitară indicată pentru control clinic și de laborator conform programării.

Mi-a fost adus la cunoștință că în caz de nerespectare a acestor obligații sînt pasibil de a suporta rigorile legii.

Semnătura,

Data .....

Potrivit art. 78 din Legea 3/1978:

„Actele, datele și informațiile medicale obținute de personalul sanitar în exercitarea atribuțiilor de serviciu constituie secret profesional, divulgarea lor fiind interzisă.

Nu constituie divulgare a secretului profesional raportarea sau comunicarea datelor sau informațiilor prevăzute la alineatul precedent în temeiul unor dispoziți legale.“

Potrivit art. 196 din Codul Penal:

„Divulgarea fără drept a unor date de către acela căruia i-au fost încredințate sau de care a luat cunoștință în virtutea profesiei ori funcției, dacă fapta este de natură a aduce prejudicii unei persoane se pedepsește cu închisoare de la 3 luni la 2 ani sau cu amendă.“

Codul Penal — art. 309

„Transmiterea unei boli venerice prin raport sexual, prin relații sexuale între persoane de același sex sau prin acte de perversiune sexuală, de către o persoană care știe că suferă de o astfel de boală, se pedepsește cu închisoare de la 6 luni la 3 ani.“

ANEXA I

CLINICA DE BOLI INFECȚIOASE
ȘI TROPICALE — SPITALUL „V. BABEȘ"
BUCUREȘTI

FIȘA PENTRU DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU HIV

— Unitatea .....
— Nr. fișă.....
— Data întocmirii.....
— Întocmit de.....
Diagnostic .....
.....
.....
Data comunicării la Ministerul Sănătății.....

DATE DE IDENTIFICARE

— Nume și prenume .....
— Data și locul nașterii .....
— Domiciliul (stabil, flotant) .....
.....
.....
— Starea civilă.....
— Profesia .....
— Locul de muncă .....
— Telefon (domiciliu, locul de muncă).....
— Alte date: .....
.....
.....

TRIMIS DE: .....
— Diagnosticul de trimitere .....
— Motivul trimiterii .....
— Spitalizare, diagnostic .....

ANTECEDENTE PATOLOGICE (CU DATA DIAGNOSTICULUI)

— Tbc, boli neoplazice, hemofilie .....
— Imunodeficiență congenitală .....

— Boli transmise sexual (gonoree, sifilis, herpes genital, infecţii genitale cu chlamidii, condiloame) .....
.....
— hepatita virală acută .....
— Alte boli .....
.....

MODALITĂŢI POSIBILE DE TRANSMITERE

Adulţi:

I. Comportament sexual:
— Homosexual..... Heterosexual..... Bisexual.....
— Partener unic .....
— Parteneri multipli .....
— Relaţii sexuale cu persoane necunoscute .....
.....
— Relaţii sexuale cu:
— persoane diagnosticate cu infecţie HIV .....
— toxicomani .....
— persoane din ţări cu transmitere predominant heterosexuală.....
— hemofilici .....
— persoane care au primit sînge sau derivate de sînge.....
II. Călătorii în străinătate (data şi ţara) .....
.....
III. Dacă a primit sînge sau derivate de sînge (data).....
IV. Dializa renală .....
V. Toxicomanie i.v. .....

Copii:

I. Date în legătură cu copilul:
— Dacă a primit sînge sau derivate de sînge (data) .....
— Diagnosticat cu hemofilie .....
II. Date în legătură cu mama:
— Dacă a primit sînge sau derivate de sînge .....
— Diagnosticată cu hemofilie .....
— Diagnosticată cu infecţie HIV .....
— Dacă a avut relaţii heterosexuale cu:
— persoane diagnosticate cu infecţie HIV .....
— toxicomani .....
— bisexuali .....
— persoane din ţări cu transmitere predominant heterosexuală (de specificat ţara) .....
— hemofilici .....
— persoane care au primit sînge sau derivate de sînge.....
.....

ISTORIC (DATA DEBUTULUI ŞI EVOLUŢIA)

— Scădere ponderală (nr. kg).....
— Diaree cronică .....
— Febră (valori, durată) .....
— Adenopatie (localizare, dimensiuni) .....
.....

— Manifestări cutanate (prurit, dermită seboreică, psoriazis, herpes zoster, leziuni de angiosarcomatoza Kaposi etc.) .....
.....
.....
— Manifestări la nivelul mucoaselor .....
.....
— Manifestări la nivelul fanerelor.....
— Manifestări pulmonare .....
— Manifestări autoimune (parotidită, artrita etc.) .....
— Manifestări neuro-psihice (nevrite, parastezii, paralizii, convulsii, tulburări de comportament etc.) .....
.....
— Alte manifestări .....
.....
.....
— Tratamente urmate .....
.....
— Istoric pe scurt: .....
.....
.....
.....

Examen clinic

— Greutate .....
— Înălțime .....
— Stare generală .....
— Temperatura.....
— Manifestări cutanate și ale fanerelor .....
.....
.....
— Adenopatie .....
.....
.....
— Hepatomegalie .....
— Splenomegalie .....
— Manifestări articulare și osoase .....
— Manifestări cardio-vasculare .....
— Manifestări pleuro-pulmonare .....
— Manifestări uro-genitale și proctologice .....
— Manifestări neuropsihice .....
— Alte manifestări .....
.....
.....
— Concluzii .....
.....
.....
.....

EXPLORĂRI DE LABORATOR

I. *Explorări curente (data)*

— Nl .....
— Fl (Valoarea absolută a limfocitelor) .....
— .....
— Trombocite .....
— Hb .....
— VSH .....
— Alte explorări .....
.....

II. *Explorări bacteriologice* (data)*

— Hemocultură .....
— Urocultura .....
— Coprocultură .....
— Alte explorări .....
.....

III. *Explorări parazitologice și micologice (de specificat data, metoda și locul unde au fost efectuate)*

.....
.....

IV. Explorări virusologice (de specificat data, metoda și locul unde au fost efectuate)

.....
.....

V. *Explorări imunologice (data)*

— Gammaglobuline .....
— IgA .....
— IgM .....
— IgG .....
— Complexe imune circulate .....
— Alte explorări .....
.....

— T.G.P. .....
— F.A. .....
— AgHBs .....
— R.B.W. .....
—
—
—
—
—
—
—
— Exsudat faringian .....
— Ex. sputei .....
— Evidențiere B.K. .....
—
—
—
—
—
—
—
— B_2 microglobuline .....
— T_4, T_8, T_4/T_8 (metoda) .....
— IDR la P.P.D. și Candidină .....

VI. *Markeri specifici (data și locul testării precum și marca trusei utilizate):*

— Anti-HIV (1 și 2) .....
— Western Blot (P_{13}, P_{18}, P_{28}, P_{34}, P_{40}, P_{41}, P_{55}, P_{68}, gp_{110}) .....
.....
— Cultură HIV (confirmat prin testarea antigenului și reverstranscriptază) .....

ALTE EXPLORĂRI (ÎN FUNCȚIE DE EXAMENUL CLINIC)

— Rx-grafie pulmonară .....
— F.O. .....
— Examen O.R.L. .....
— Biopsie ganglionară .....
— Puncție sternală .....

— Scanner cerebral .....
— Fibroscopie .....
— Colonoscopie .....
— Alte explorări .....
....
.....

BOLI REVELATOARE PENTRU INFECȚIA CU HIV DIAGNOSTICATE DEFINITIV SAU PREZUMPTIV

— Candidoză (esofagiană, traheală, bronșică, pulmonară)
— Coccidiomicoză
— Criptococoză
— Criptosporidiază
— Infecția cu C.M.V. (alta decît hepatică, splenică sau ganglionară)
— Encefalopatie
— Infecție cu H.S. — ulcerații cronice
— (1 lună), bronșită, pneumonie
— Histoplasmoză .....
— Izosporiază cr. intestinală
— Sarcom Kaposi
— Limfom Burkitt
— Limfom cerebral
— *Mycobacterium avium* sau *kansassii*
— Tbc. diseminat sau extrapulmonar
— Alte specii de microbacterii
— *Pneumocystis carinii*
— Leucoencefalopatie progresivă multifocală
— Septicemie cu *Salmonella*
— Toxoplasmoză cerebrală
— Sindrom de devastare HIV

CONCLUZII, DIAGNOSTICE

I. Infecții oportuniste .....
II. Sarcom Kaposi .....
III. Limfom nehodgkinian .....
IV. Encefalopatie HIV .....
V. Altele .....
VI. Anti HIV .....
VII. Modalitate de transmitere .....
Spitalizare (data, spitalul, nr. foaie observație) .....
.....
.....
.....
.....
Programare control .....

ANEXA 2

CLINICA DE BOLI INFECȚIOASE ȘI TROPICALE
SPITALUL „V. BABEȘ“ BUCUREȘTI

FIȘĂ DE SUPRAVEGHERE CLINICĂ A PERSOANELOR SEROPOZITIVE PENTRU HIV

NUME ȘI PRENUME .....
Vîrsta.....
Diagnostic .....
.....

DATE SURVENITE DE LA ULTIMUL EXAMEN CLINIC:

Febră ..... Diaree (durată)..... Scădere ponderală.....
Infecții intercurente .....
Alte manifestări .....
.....
.....
Spitalizare .....

EXAMEN CLINIC

Greutate..... Temperatură..... Stare generală.....
Adenopatie .....
Tegumente .....
.....
Mucoase .....
.....
Hepatosplenomegalie .....
Ex. neuro-psihic .....
.....
Alte manifestări clinice .....
.....
.....

EXAMENE DE LABORATOR:

Nl.....T_4 .....Gamma glob. .....
Fl .....T_8.....Ig M .....

Hb .....T_4/T_8 .....IgA .....
Trombocite..... $Beta_2$micro-glob ..... IgG .....
VSH.....

ALTE EXPLORĂRI: .....

....

....

CONCLUZII: .....

....

DATA URMĂTORULUI EXAMEN: .....